

N° D'ORDRE :

266

SÉRIE A,

N° DE SÉRIE 242

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

ERWIN DITZ

INGÉNIEUR-CHIMISTE I. C. S.

1^{ÈRE} THÈSE — SUR QUELQUES PAIRES DE DIASTÉRÉOISOMÈRES DANS LE GROUPE DES AMINOALCOOLS ET DANS CELUI DES ALCOOLS TERTIAIRES DE LA SÉRIE CAMPHOLÉNIQUE.

2^{ME} THÈSE — APPLICATION DES RAYONS X A L'ÉTUDE DES STRUCTURES MICELLAIRES.

29 JUIN 1932

Soutenues le 29 Juillet 1932 devant la Commission d'examen.

MM. BLAISE

MOUTON

M^{me}

RAMART-LUCAS

Président.

Examineurs.

PARIS

ST^E DE L'IMPRIMERIE NOUVELLE

77, AVENUE D'ITALIE - 13^e

1932

N° D'ORDRE :

266

SÉRIE A,

N° DE SÉRIE 242

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

ERWIN DITZ

INGÉNIEUR-CHIMISTE I. C. S.

1^{ÈRE} THÈSE — SUR QUELQUES PAIRES DE DIASTÉRÉOISOMÈRES DANS LE GROUPE
DES AMINOALCOOLS ET DANS CELUI DES ALCOOLS TERTIAIRES DE
LA SÉRIE CAMPHOLÉNIQUE.

2^{ME} THÈSE — APPLICATION DES RAYONS X A L'ÉTUDE DES STRUCTURES
MICELLAIRES.

Soutenues le Juillet 1932 devant la Commission d'examen.

MM. BLAISE

MOUTON

M^{me} RAMART-LUCAS

} *Président.*

} *Examineurs.*

PARIS

ST^E DE L'IMPRIMERIE NOUVELLE

77, AVENUE D'ITALIE - 13°

1932

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

MM.

Doyen C. MAURAIN, Professeur, Physique du globe.
Doyen honoraire M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires

H. LE CHATELIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.
Emile PICARD
Rémy PERRIER....

E. GOURSAT Analyse supérieure et algèbre supérieure.
P. JANET Electrotechnique générale.
F. WALLERANT Minéralogie.
P. PAINLEVÉ Mécanique analytique et mécanique céleste
M. CAULLERY..... Zoologie (évolution des êtres organisés).
Emile BOREL..... Calcul des probabilités et Phys. mathém.
H. ABRAHAM Physique.
M. MOLLIARD..... Physiologie végétale.
E. CARTAN..... Géométrie supérieure.
Gabriel BERTRAND. Chimie biologique.
Jean PERRIN..... Chimie physique.
L. LAPICQUE Physiologie générale.
M^{me} P. CURIE Physique générale et radioactivité.
G. URBAIN..... Chimie générale.
L. MARCHIS Aviation.
E. VESSIOT Théorie des fonctions et théorie des transformations.
A. COTTON Physique générale.
J. DRACH Application de l'analyse à la géométrie.
Charles FABRY... Physique.
R. LESPIEAU Théories chimiques.
P. PORTIER..... Physiologie comparée.
Charles PÉREZ... Zoologie.

Professeurs.. ..

E. BLAISE Chimie organique.
P.-A. DANGEARD... Botanique.
Léon BERTRAND... Géologie structurale et géologie appliquée.
E. RABAUD..... Biologie expérimentale.
G. JULIA..... Calcul différentiel et calcul intégral.
Paul MONTEL..... Mécanique rationnelle.
V. AUGER Chimie appliquée.
P. WINTREBERT... Anatomie et histologie comparées.
O. DUBOSCQ Biologie maritime.
Eugène BLOCH... Physique théorique et physique céleste.
N..... Etude des combustibles.
L. LUTAUD Géographie physique et géologie dynamique.
Henri VILLAT.... Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB Géologie.
P. PASCAL Chimie minérale.
Léon BRILLOUIN . Théories physiques.
E. ESCLANGON Astronomie.
H. BÉNARD Mécanique expérimentale des fluides.
MAUGUIN..... Minéralogie.
L. BLARINGHEM... Botanique.
A. GUILLIEMOND . Physique (P. C. N.).
A. DENJOY Mathématiques générales.
A. DUFOUR..... Physique (P.C.N.)
H. BÉGHIN Mécanique physique et expérimentale



E. PÉCHARD Chimie (Ens. P. C. N.).
A. GUILLET..... Physique.
M. GUICHARD..... Chimie minérale.
A. MICHEL-LÉVY .. Pétrographie.
A. DEREIMS..... Géologue.
H. MOUTON Chimie physique.
L. DUNOYER Optique appliquée.
M. JAVILLIER Chimie biologique.
ROBERT-LÉVY... Zoologie.
A. DEBIERNE Radioactivité.
E. DARMOIS Physique.
G. BRUHAT Physique.
F. PICARD Zoologie (Evolution des êtres organisés).
L. JOLEAUD..... Paléontologie.
M. FRÉCHET Calcul des Probabilités et Phys. math.
M^{me} RAMART-LUCAS. Chimie organique.

FOCH..... Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER Physique (P. C. N.).
VILLEY..... Mécanique physique et expérimentale.
DE BROGLIE Théories physiques.
LABROUSTE... Physique du Globe.
FREUNDLER Chimie (P. C. N.).
PRENANT..... Zoologie.
P. JOB..... Chimie générale.
CHRÉTIEN Optique appliquée.
BOHN Zoologie (P.C.N.)
N..... Chimie (P.C.N.)
COMBES Sciences Naturelles (P.C.N.)
GARNIER Mécanique rationnelle.

Secrétaire..... A. PACAUD

Secrétaire honoraireD. TOMBECK

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU *

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
PHARMACIEN DES HOPITAUX DE PARIS

*En témoignage de respectueuse
reconnaissance pour la bienveillance
de son accueil et pour son aide qui
m'a permis de mener à bien ce tra-
vail.*

A MADemoisELLE JEANNE LEVY

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES, DOCTEUR EN MÉDECINE,
CHEF DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
DIRECTEUR TECHNIQUE DE L'INSTITUT DE BIOLOGIE CLINIQUE

*Qui m'a enseigné les disciplines
de la chimie et dont l'exemple a fait
pour moi autant que les conseils,
hommage de déférente grati-
tude.*



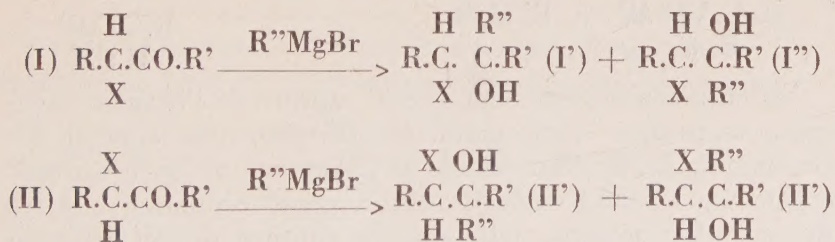
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552606_0074

INTRODUCTION

La création d'un carbone asymétrique dans une molécule qui n'en renferme pas conduit, comme on le sait, à un racémique ou à un mélange des deux inverses optiques. C'est ainsi que les composés cétoniques $R.CH^2.CO.R'$ fournissent avec les organomagnésiens $R''MgBr$ les alcools tertiaires racémiques $R.CH^2.C(OH)R'R''$.

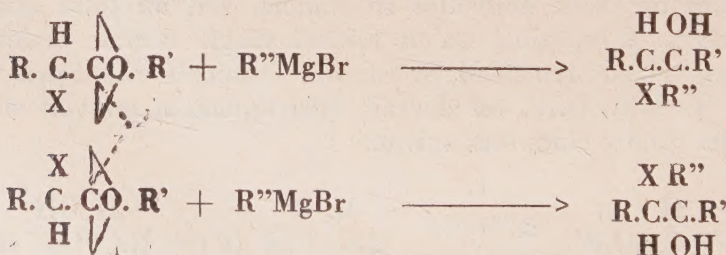
Lorsque cette création d'un carbone asymétrique est réalisée dans un composé qui renferme déjà un tel carbone asymétrique, on peut théoriquement prévoir, pour chacune des deux formes optiquement inverses du composé initial, la formation de deux nouvelles substances, soit au total quatre isomères. C'est ainsi qu'en faisant réagir comme ci-dessus l'organomagnésien $R''MgBr$ sur des composés cétoniques tels que $R.CHX.CO.R'$, on devrait théoriquement pouvoir obtenir les quatre composés suivants :



Comme on le voit d'après ces formules, chacun des deux inverses optiques I et II doit théoriquement conduire à deux isomères (I' et I'' pour l'un, II' et II'' pour l'autre), qui ne sont pas eux-mêmes des inverses optiques, mais qui diffèrent entre eux par la disposition respective des radicaux R', R'', OH ceux-ci se trouvant par exemple dans le sens des aiguilles d'une montre pour un isomère, en sens inverse pour l'autre; ce sont des diastéréoisomères. D'autre part, si on compare entre eux ces quatre isomères, on voit, d'après leurs formules, qu'ils sont les uns par rapport aux autres des inverses optiques (I' et II' ainsi que I'' et II'') si bien que lorsque le composé cétonique dont on est parti est un racémique, on doit obtenir également les deux racémiques (I' + II') et (I'' + II'')

En résumé la théorie permet de prévoir que dans l'action des organomagnésiens sur les composés cétoniques possédant un atome de carbone asymétrique on doit pouvoir obtenir à la fois les deux diastéréoisomères possibles, ceux-ci étant soit deux alcools tertiaires actifs si le composé cétonique initial est actif, soit deux alcools tertiaires racémiques si le composé initial est lui-même racémique.

Or, M. TIFFENEAU et Mlle JEANNE LÉVY ont montré que lorsqu'on fait réagir les organomagnésiens sur les composés cétoniques R.CHX.CO.R' dans lesquels X est un oxhydryle OH ou encore un radical cyclique ou acyclique mais différent de R, il ne se forme qu'un seul des diastéréoisomères prévus par la théorie, cet isomère étant un racémique si le composé cétonique initial était lui-même un racémique :

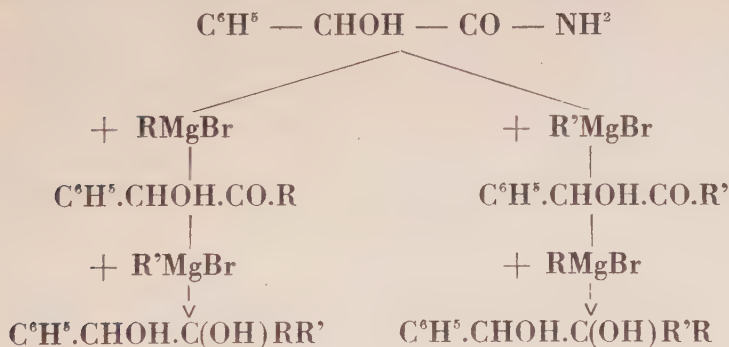


Il s'ensuit nécessairement que la rupture de l'oxygène cétonique se produit d'une manière différente pour chacun des inverses optiques; tout semble se passer comme si le carbone asymétrique initial exerçait sur l'oxygène cétonique une influence dissymétrique telle que la rupture de cet oxygène

s'effectue exclusivement dans un sens pour l'un des inverses optiques et dans le sens opposé pour l'autre.

Cette obtention d'un seul isomère avait déjà été observée dès 1907 par ACRÉE (1) et par M. TIFFENEAU lui-même (2) pour ce qui concerne l'action des dérivés organomagnésiens sur la d + l benzoïne et surtout par Mc KENZIE et WREN (3) pour ce qui concerne l'action de IMgCH^3 sur la l-benzoïne; ces derniers auteurs n'avaient pas manqué de faire observer que l'on n'obtenait ainsi qu'un seul des deux diastéréoisomères théoriquement possibles; toutefois ces observations restèrent isolées et il ne semble pas qu'elles donnèrent lieu à une étude du mécanisme de cette curieuse réaction.

M. TIFFENEAU et Mlle. JEANNE LÉVY (4) non seulement étendirent cette étude à un très grand nombre de cas comportant l'action des organomagnésiens sur d'autres cétoles et même sur des cétones à fonction simple, mais ils purent montrer que lorsque dans les réactions génératrices des composés cétoniques et des alcools tertiaires qui en dérivent on intervertit l'ordre d'introduction des radicaux, on obtient exclusivement chacun des deux diastéréoisomères prévus par la théorie, comme le montrent les schémas ci-après :



Ces constatations furent confirmées par divers auteurs (5), notamment pour ce qui concerne l'action des organomagné-

(1) ACRÉE, Am. chem. Soc. 33 (1905), 180.

(2) M. TIFFENEAU et DORLENCOURT, An. Chim. Phys. (8) 16 (1909) 237.

(3) Mc KENZIE et WREN, J. chem. Soc. London 97 (1910) 473.

(4) M. TIFFENEAU et Mlle Jeanne LEVY, Bul. Soc. chim. France 35 (1924) 840; 41 (1927) 1351 et 45 (1929) 196.

(5) NICOLLE, Bul. Soc. chim. France 39 (1926) 55.

siens sur les cétoles. Nous-même, lorsque nous fûmes admis dans le laboratoire de M. TIFFENEAU, nous eûmes l'occasion d'observer des faits analogues dans l'action des organomagnésiens sur les aminoalcools diastéréoisomères (6). Nous avons consacré à l'exposé de ces faits la première partie du présent travail; celui-ci comprend en outre, dans une troisième partie, l'étude de la désamination de quelques uns de ces aminoalcools en vue de déterminer les aptitudes migratrices des radicaux anisyle et tolyle comparées à celle du phényle.

La question évoquée ci-dessus pouvait donc être considérée comme résolue avec un caractère de généralité très suffisant puisque, dans le laboratoire de M. TIFFENEAU, ces réactions avaient été appliquées à trois types de composés cétoniques racémiques et que d'autre part dans le laboratoire de M. McKENZIE elles avaient été appliquées à quelques cétoles optiquement actifs. L'influence du carbone asymétrique inducteur sur la dissymétrie de la rupture du carbone cétonique sous l'influence des organomagnésiens (7) était donc indéniable.

Il restait à examiner, ainsi que l'avaient déjà envisagé M. TIFFENEAU et Mlle JEANNE LÉVY dans une de leurs communications (8), si cette influence se manifestait encore lorsque le carbone asymétrique « inducteur » se trouvait éloigné du carbonyle cétonique « induit » par un ou plusieurs chaînons carbonés non asymétriques. Il était préférable pour cette étude de recourir comme composé cétonique initial, à un produit optiquement actif, de façon à être guidé dans ces recherches par les variations de pouvoir rotatoire. Les cétones $C^8H^{13}.CH^2.CO.R$ qu'on obtient en traitant le nitrile campholénique par les dérivés organomagnésiens ont paru devoir se prêter à une telle recherche (9). Nous avons préparé ainsi les deux cétones suivantes : $C^8H^{13}.CH^2.CO.C^2H^5$ et

(6) M. TIFFENEAU, Mlle Jeanne LEVY et M. DITZ, C. r. Ac. Sc. 190 (1930) 57.

(7) Il n'en va pas de même dans les diverses réactions comportant la création d'un carbone asymétrique. C'est ainsi que dans le groupe des sucres la formation des 2 alcoylglucols α et β est toujours simultanée. Quant à la fixation de HCN sur les aldoses ou les cétoles, elle donne lieu tantôt aux deux épimères possibles, tantôt à un seul. Dans le cas du fructose, c'est-à-dire d'un sucre cétonique, il semble bien qu'avec HCN il ne se forme qu'un épimère.

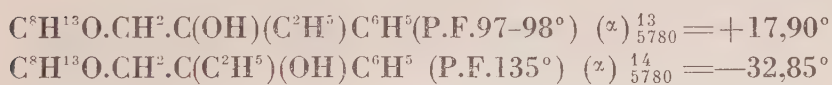
(8) TIFFENEAU et Mlle Jeanne LEVY, Bul. Soc. chim. 45 (1929) 196.

(9) M. TIFFENEAU, Mlle Jeanne LEVY et M. DITZ, C. r. Ac. Sc. 192 (1931) 955.

$C^8H^{13}.CH^2.CO.C^6H^5$ qui ont été soumises respectivement à l'action de C^6H^5MgBr et C^2H^5MgBr . On obtient ainsi dans les deux cas un mélange des deux alcools tertiaires diastéréoisomères qui se différencient par leurs pouvoirs rotatoires, mais qui, malheureusement, sont liquides et ne peuvent permettre de décider s'il s'agit dans chaque cas d'un produit unique ou d'un mélange.

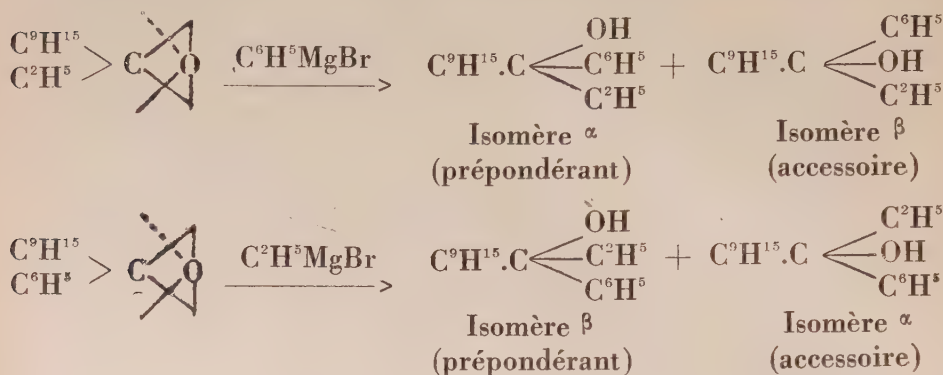
Toutefois, en traitant ces produits bruts par de l'acide perbenzoïque, on parvient à les transformer en époxydes cristallisés dont la séparation, quoique pénible, a cependant pu être effectuée, en même temps qu'on a pu en réaliser la caractérisation par leurs points de fusion et par leurs pouvoirs rotatoires.

Si l'on fait alors le bilan des deux réactions exposées ci-dessus, on constate que chacune d'elle conduit, non plus à un unique diastéréoisomère comme dans les cas rapportés ci-dessus, mais à un mélange en proportions inégales des deux diastéréoisomères α et β prévus par la théorie, d'où, après oxydation perbenzoïque, à un mélange en proportions inégales des deux dérivés époxy correspondants :



De plus on constate la particularité bien curieuse que les proportions respectives des deux isomères formés dans chacune des réactions ne sont pas quelconques; elles sont exactement inverses, car il y a prépondérance marquée de l'isomère α dans l'une et de l'isomère β dans l'autre. Cette particularité s'explique très aisément si l'on admet que dans les deux cétones initiales, l'influence qu'exerce le carbone asymétrique inducteur sur l'atome d'oxygène est absolument identique pour chacune de ces cétones et que cette influence s'exerce non plus sur une seule des liaisons, comme lorsque le carbone asymétrique est voisin du carbonyle, mais simultanément sur chacune d'elles et d'une manière inégale, comme le montrent très nettement les schémas ci-après où C^9H^{15} représente $C^8H^{13}.CH^2$ et dans lesquels nous avons marqué par

un trait plein la rupture prépondérante et l'autre par un trait pointillé (10) :



On peut conclure que dans l'action des dérivés organomagnésiens sur les dérivés à fonction cétonique possédant un atome de carbone asymétrique séparé du carbonyle cétonique par un CH^2 , il y a formation des deux diastéréoisomères prévus par la théorie, mais ceux-ci sont formés en quantités inégales. Il en est de même lorsqu'on intervertit l'ordre d'introduction des radicaux, mais avec cette particularité que l'isomère qui est prépondérant dans un cas devient accessoire dans l'autre.

Aucun fait analogue ne semble avoir été signalé jusqu'ici dans la littérature. Tout au plus pourrait-on faire un certain rapprochement avec les réactions publiées par SKITA (11) dans lesquelles la création d'un atome de carbone asymétrique par hydrogénation catalytique des dicétones en présence d'une amine a été réalisée tantôt avec obtention d'un seul diastéréoisomère, tantôt avec l'obtention de deux, sans que toutefois on puisse affirmer dans le premier cas que le second diastéréoisomère ne se soit pas formé en petite quantité.

Ajoutons enfin que l'influence ainsi exercée rappelle non seulement celle que produit sur un carbone asymétrique un

(10) Comme on le voit, la rupture de l'oxygène cétonique a lieu dans le même sens pour ces deux composés; on conçoit qu'elle aurait lieu dans le sens inverse pour les deux antipodes optiques correspondants. Comme l'a fait remarquer M. José PASCUAL (An. Soc. Esp. Phys. Chim. 26 (1928) 221), c'est par une erreur matérielle que dans le mémoire de 1927, M. TIFFENEAU et Mlle Jeanne LEVY ont indiqué une rupture identique pour les deux inverses optiques, erreur que notre note commune (C. r. Ac. Sc. 192. (1931) 955) avait implicitement redressée.

(11) SKITA, Ber. dtsch. chem. Ges. 63 (1930) 1. 36.

autre carbone asymétrique plus ou moins éloigné en ce qui concerne la grandeur du pouvoir rotatoire total (KUHN, Ber. dtsch. chem. Ges 63 (1930) 190; FREUDENBERG et KUHN, id. 64 (1931) 703), mais surtout celle observée par Mc KENZIE dans la synthèse asymétrique par action de dérivés organomagnésiens sur les pyruvates d'alcools actifs (menthyle, bornyle) sans qu'il soit besoin cependant d'admettre, comme l'a fait cet auteur (Biochem. Ztsch. 208 (1929) 471; 224, 242), que ces pyruvates existent sous deux formes dont le carbone cétonique serait dextrogyre dans l'une et lévogyre dans l'autre. Nous croyons plus logique d'admettre que sous l'influence du carbone asymétrique, les deux liaisons de l'atome d'oxygène du carbonyle cétonique ne sont pas orientées identiquement et que l'accès du réactif ne se fait pas également sur l'une ou sur l'autre de ces liaisons.

On peut en effet supposer que dans les composés cétoniques ne possédant pas de carbone asymétrique l'accès du réactif magnésien sur chacune des deux liaisons de l'oxygène cétonique est parfaitement identique et que par conséquent le réactif atteint une de ces liaisons dans la moitié des molécules et l'autre liaison dans la seconde moitié, ce qui conduit, comme l'expérience le prouve, à un racémique. Au contraire lorsque les composés cétoniques initiaux possèdent un carbone asymétrique au voisinage immédiat du carbonyle, il semble que l'accès du réactif ne soit possible que sur une des liaisons de l'oxygène cétonique, si bien que, comme l'ont prouvé M. TIFFENEAU et Mlle JEANNE LÉVY, on n'obtient qu'un seul des deux diastéréoisomères possibles. Enfin, si le composé cétonique possède un carbone asymétrique éloigné du carbonyle cétonique, on conçoit qu'on puisse admettre que les deux liaisons de l'oxygène cétonique sont inégalement exposées à l'action du réactif, si bien que plus de 50 % des molécules seraient atteintes par le réactif sur une des liaisons et moins de 50 % sur l'autre liaison. La proportion des molécules atteintes sur l'une ou l'autre des deux liaisons dépendrait de l'influence plus ou moins marquée exercée par le carbone asymétrique inducteur, suivant que celui-ci est plus ou moins éloigné du carbone cétonique.

On trouvera ci-après le plan suivi dans l'exposition et la description des réactions étudiées.

PLAN

PREMIERE PARTIE

SUR L'OBTENTION DE QUELQUES PAIRES D'AMINOALCOOLS DIASTEREOISOMERES DE FORMULE $\text{Ar}(\text{Ar}')\text{COH}.\text{CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$

1. Préparation et propriétés des diastéréoisomères α et β du
phényl-1-p-tolyl-1-amino-2-propanol-1,
 2. Préparation et propriétés des diastéréoisomères α et β du
phényl-1-anisyl-1-amino-2-propanol-1,
 3. Préparation et propriétés des diastéréoisomères α et β du
p-tolyl-1-anisyl-1-amino-2-propanol-1.
-

DEUXIEME PARTIE

SUR DEUX ALCOOLS DIASTEREOISOMERES DE LA SERIE CAMPHOLENIQUE

1. Préparation et propriétés de l'alcool
 $\text{C}^8\text{H}^{13}.\text{CH}^2.\text{COH}(\text{C}^2\text{H}^5)\text{C}^6\text{H}^5$ (α) et de son époxyde
2. Préparation et propriétés de l'alcool
 $\text{C}^8\text{H}^{13}.\text{CH}^2.\text{COH}(\text{C}^6\text{H}^5)\text{C}^2\text{H}^5$ (β) et de son époxyde.

TROISIEME PARTIE

DESAMINATION DE QUELQUES AMINOALCOOLS $C^6H^5(Ar)COH.CH(NH^2)CH^3$.

1. Désamination de l' α phényl-1-p-tolyl-1-amino-2-propa-
nol-1 et identification des produits de désamination
ainsi obtenus.
 2. Désamination de l' α phényl-1-anisyl-1-amino-2-propa-
nol-1 et identification des produits de désamination
ainsi obtenus.
-

PREMIERE PARTIE

SUR L'OBTENTION DE QUELQUES PAIRES D'AMINOALCOOLS DIASTÉRÉOISOMÈRES DE FORMULE $\text{Ar}(\text{Ar}')\text{COH}.\text{CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$

Formation exclusive dans chaque cas d'un seul
diastéréoisomère

Nous avons rappelé dans notre introduction que lorsqu'on fait agir les dérivés organomagnésiens RMgX sur les cétones $\text{>C}^*.\text{CO}.\text{R}'$, possédant un carbone asymétrique au voisinage du carbonyle cétonique, on obtient, non pas les deux diastéréoisomères possibles, mais l'un seulement de ces isomères. L'autre diastéréoisomère s'obtient lui-même exclusivement par une réaction analogue, mais en intervertissant l'ordre d'entrée des radicaux, c'est-à-dire en faisant réagir les dérivés magnésiens $\text{R}'\text{MgX}$ sur les dérivés cétoniques $\text{>C}^*.\text{CO}.\text{R}$.

Nous avons, à notre tour, fait réagir les dérivés organomagnésiens cycliques ArMgX et $\text{Ar}'\text{MgX}$, respectivement sur deux séries suivantes d'amino-cétones $\text{Ar}'.\text{CO}.\text{CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$ et $\text{Ar}.\text{CO}.\text{CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$ et nous avons de même obtenu dans chaque réaction un seul diastéréoisomère confirmant ainsi pleinement les faits rapportés ci-dessus.

Nous avons pu, de cette façon, préparer six aminoalcools, qui, deux à deux, sont des diastéréoisomères et qui constituent trois paires de diastéréoisomères dont nous indiquons ci-dessous les formules. Pour distinguer ces isomères, nous les avons désignés arbitrairement, comme on l'a fait jusqu'ici, par les lettres α et β . La lettre α s'applique aux isomères

dans lesquels le dernier radical introduit est celui dont le poids moléculaire est le plus élevé.

Série α

$\text{Ar}(\text{Ar}')\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$ obtenus par action
de $\text{Ar}'\text{MgX}$ sur les cétones $\text{Ar.CO.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$
 $\text{Ar}' > \text{Ar}$

- I $\text{C}^6\text{H}^5(\text{CH}^3\text{C}^6\text{H}^4)\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$
- II $\text{C}^6\text{H}^5(\text{CH}^3\text{OC}^6\text{H}^4)\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$
- III $\text{CH}^3\text{C}^6\text{H}^4(\text{CH}^3\text{OC}^6\text{H}^4)\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$

Série β

$\text{Ar}'(\text{Ar})\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$ obtenus par action
de ArMgX sur les cétones $\text{Ar}'.\text{CO.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$
 $\text{Ar} > \text{Ar}'$

- I $\text{CH}^3\text{C}^6\text{H}^4(\text{C}^6\text{H}^5)\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$
- II $\text{CH}^3\text{OC}^6\text{H}^4(\text{C}^6\text{H}^5)\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$
- III $\text{CH}^3\text{OC}^6\text{H}^4(\text{CH}^3\text{C}^6\text{H}^4)\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$

Le mode opératoire qui est le même pour tous ces aminoalcools, comporte les différentes phases suivantes : a) Obtention des cétones $\text{Ar.CO.CH}^2.\text{CH}^3$ par la réaction de FRIEDEL et CRAFT, c'est-à-dire en faisant agir le chlorure de propionyle sur le benzène, le toluène ou l'anisol en présence de AlCl_3 ; b) Transformation de ces cétones en dérivés isonitrosés $\text{Ar.CO.C}(\text{NOH}).\text{CH}^3$; c) Réduction de ces dérivés isonitrosés en chlorhydrates d'aminocétones $\text{Ar.CO.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$. HCl ; d) Action des bromures d'arylmagnésium sur ces chlorhydrates d'aminocétones.

Dans les pages qui vont suivre, nous décrirons les méthodes générales utilisées par nous pour chacune de ces opérations, ce qui nous dispensera de les reproduire pour chacun des cas étudiés.

a) OBTENTION DES CÉTONES $\text{Ar.CO.CH}^2.\text{CH}^3$. — Parmi les trois cétones utilisées au cours de ce travail, l'une, la propiophénone, nous a été fournie par l'industrie. Les deux autres ont été préparées en appliquant la réaction de FRIEDEL et CRAFT à la condensation du chlorure de propionyle, soit avec le toluène pour obtenir la p-tolylpropanone (1), soit avec

(1) KLAGES, Ber. dtsch. chem. Ges. 35 (1902) 2252. — WILLGERODT, HAM-BRECHT, J. pr. Chem. (2) 81. 76.

l'anisol pour obtenir l'anisylpropanone (2). Dans le premier cas, la réaction s'effectue relativement bien. La combinaison organométallique est soluble dans l'excès de toluène employé comme solvant et sa décomposition par l'eau acidulée est aisée. Dans ces conditions, les rendements restent constamment voisins de 57%. Dans le second cas, au contraire, la réaction est moins régulière. Le complexe formé, insoluble dans l'éther de pétrole utilisé comme solvant, ne se décompose qu'avec beaucoup de peine. Après plusieurs essais qui nous ont montré que ni l'élévation de température, ni la prolongation du chauffage n'influencent favorablement la réaction, nous avons adopté les conditions suivantes qui nous ont permis d'atteindre pour le rendement des chiffres allant jusqu'à 72%. L'anisol est ajouté par petites quantités au mélange de chlorure de propionyle dissous dans de l'éther de pétrole et de chlorure d'aluminium finement pulvérisé. Après un repos de 24 heures, l'éther de pétrole est décanté et le complexe formé est dissous dans le benzène. Il ne reste plus alors qu'à effectuer la décomposition du complexe et à isoler l'anisylpropanone à la façon habituelle.

b) PRÉPARATION DES DÉRIVÉS ISONITROSÉS $\text{Ar.CO.C(NO.H).CH}^3$. — Ces dérivés isonitrosés ont été obtenus par la méthode de WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH (3) que nous décrivons ci-dessous. Avant d'adopter cette méthode, nous avons employé pour la préparation du dérivé isonitrosé de l'anisylpropanone, la technique de CLAISEN et MANASSE (4) consistant à traiter cette cétone par du nitrite d'amyle et de l'éthylate de sodium. La formation d'isonitrosate de soude demande, dans ces conditions, plusieurs jours de contact pour être complète. Or, nous avons pu observer que ce sel, très instable, se décompose partiellement en anisate de sodium probablement d'après le schéma suivant :



C'est vraisemblablement à cette réaction secondaire qu'il

(2) KLAGES, loc. cit.

(3) WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH, Journ. Amer. chem. Soc. 51 (1929) 2262.

(4) CLAISEN et MANASSE, Ber. dtsch. chem. Ges 20, (1887) 655.

faut attribuer les mauvais rendements (50%) que nous avons observé dans cette réaction. La méthode de WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH qui permet d'opérer en solution étherée acide, et dans laquelle la présence d'isonitrosate de soude est fugace, nous a semblée préférable. C'est d'ailleurs celle que nous avons adoptée dans le cas de la propiophénone et de la p-tolylpropanone. Dans une solution étherée de la cétone, on fait passer un courant de gaz chlorhydrique pendant qu'on ajoute du nitrite d'amyle, celui-ci ayant, dans nos essais, remplacé le nitrite de butyle employé par WALTHER. La solution du dérivé isonitrosé, colorée en jaune verdâtre, est lavée par une solution de soude diluée et refroidie. Les premières eaux de lavage dont la réaction est acide, sont rejetées. L'eau de lavage, dont la réaction est alcaline, contient, en même temps qu'un excès d'alcali, le dérivé isonitrosé; elle est colorée en jaune intense. L'épuisement du dérivé isonitrosé se trouve pratiquement terminé lorsque les eaux de lavage ne se colorent plus au contact de la solution étherée. Pour parer autant que possible à l'instabilité de l'isonitrosat et pour éviter d'avoir à séparer ce sel de produits accessoires la solution alcaline d'isonitrosate est aussitôt acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué. Un abondant précipité se dépose ainsi, constitué par le dérivé isonitrosé libre (rendement 70-80%).

c) RÉDUCTION DES DÉRIVÉS ISONITROSÉS EN CHLORHYDRATE D'AMINOCÉTONES. — La réduction de ces dérivés a été effectuée par action du chlorure stanneux en solution dans de l'acide chlorhydrique concentré (5). La décomposition du sel d'étain intermédiairement formé, a d'abord été tentée par chauffage, pendant 48 heures, à 90° de sa solution aqueuse, sans que l'hydrolyse ait été complète quand la concentration dépassait 1% environ. Il est donc impossible, dans ces conditions, d'opérer sur des quantités suffisamment importantes de dérivé isonitrosé. Nous avons rencontré des difficultés du même ordre en essayant de précipiter l'étain par l'hydrogène sulfuré, car, là encore, la concentration doit être très faible pour que la précipitation soit complète. C'est cependant à cette dernière méthode que nous avons eu recours pour la

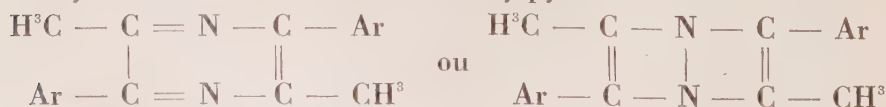
(5) BEHR-BREGOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 30 (1897) 1515.

préparation de la phénylaminopropanone et de l'anisylaminopropanone. Mais pour remédier aux inconvénients d'une pareille technique, nous avons, dans le cas du dérivé isonitrosé de la p-tolylpropanone, traité la solution aqueuse assez concentrée du sel d'étain par la quantité de bicarbonate de soude strictement nécessaire, après avoir vérifié au préalable que le bicarbonate ne décompose les chlorhydrates d'aminocétone qu'après plusieurs heures, au bout desquelles la solution présente une coloration jaune d'œuf, semble-t-il, à la libération d'un peu d'aminocétone base et à sa cyclisation en dérivé de la dihydropyrazine. L'addition de bicarbonate précipite l'hydroxyde d'étain qui est séparé par filtration. La solution, légèrement acidulée par de l'acide chlorhydrique, est évaporée dans le vide jusqu'à siccité. On sépare le mélange de chlorure de sodium et de chlorhydrate d'aminocétone par épuisements successifs à l'alcool absolu bouillant, dans lequel le chlorure de sodium est relativement peu soluble. Après deux cristallisations successives, le chlorhydrate d'aminocétone est obtenu pur par refroidissement de sa solution alcoolique.

Ces chlorhydrates, obtenus par l'une ou l'autre de ces deux méthodes décrites ci-dessus, sont des solides blancs, solubles dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Les bases $\text{Ar.CO.CH}(\text{NH}^2).\text{CH}^3$ qui en dérivent sont inconnues (6). En effet, dès que l'on essaie de les isoler par action de la soude ou de l'ammoniaque sur les chlorhydrates, elles se cyclisent et fournissent des dérivés de la dihydrodiméthylpyrazine,



produits jaunes bien cristallisés, solubles dans l'éther et l'alcool, dont les chlorhydrates sont rouges. Recristallisés par refroidissement de leur solution alcoolique, ou abandonnés simplement à l'air, ils se transforment plus ou moins vite par oxydation en dérivés de la diméthylpyrazine



(6) CHR. SCHMIDT, Ber. dtsch. chem. Ges. 21 (1889) 3253.

BEHR-BREGOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 30 (1897) 1524.

KOLB, Ann. d. Chem. 291 (1896) 272.

S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 41 (1908) 1127.

Cette oxydation s'effectue également en solution chlorhydrique concentrée au moyen d'une goutte d'acide nitrique ou d'une solution de chlorure ferrique. Ces dérivés de la diméthylpyrazine, précipités par addition d'eau, sont légèrement jaunes, bien cristallisées et ont un point de fusion net.

d) ACTION DES HALOGÉNURES D'ARYLMAGNÉSIIUM SUR LES CHLORHYDRATES D'AMINOCÉTONES. OBTENTION DES AMINO-ALCOOLS $\text{Ar}(\text{Ar}')\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$. — Le bromobenzène étant un produit commercial courant, nous n'avons préparé nous-même que le p-bromoanisole d'une part par action directe du brome sur de l'anisole dissous dans du sulfure de carbone (7) et le p-bromotoluène d'autre part pour l'obtention duquel nous avons fait agir le bromure de potassium sur le diazoïque de la p-toluidine (8).

Les organomagnésiens ont été préparés à la manière habituelle et titrés suivant la méthode de JOB (9), avant de leur ajouter le chlorhydrate d'aminocétone. Ce chlorhydrate d'aminocétone est ajouté au complexe magnésien, après avoir été convenablement desséché et finement pulvérisé. La réaction, très vive, est terminée par un chauffage de quelques heures au bain-marie. Après refroidissement, on décompose au moyen de la glace le complexe magnésien qui, en général, se sépare sous forme d'huile. On acidule par l'acide sulfurique étendu et l'on épuise les produits neutres à l'éther. On alcalinise ensuite par de l'ammoniaque, en ayant soin d'éviter la précipitation de magnésie par des additions de chlorure d'ammonium. On épuise une deuxième fois à l'éther. Cette solution étherée est séchée sur du sulfate de soude anhydre. A côté d'aminoolcool, elle contient des dérivés de la pyrazine et de la dihydropyrazine, provenant de la cyclisation de l'aminocétone ayant échappée à l'action de l'organomagnésien. Dans la solution étherée on fait passer un courant de gaz chlorhydrique bien sec qui précipite immédiatement le chlorhydrate d'aminoolcool sous forme de flo-

(7) MICHAELIS, WEITZ; Ber. dtsch. chem. Ges. 20 (1887) 49.

(8) ACREE, Ber. dtsch. chem. Ges. 37 (1904) 994.

GATTERMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 23 (1890) 1223.

(9) JOB, Bul. Soc. chim. France (4) 33 (1923) 1416.

cons blancs. Chaque bulle produit autour d'elle une coloration rouge qui disparaît par agitation. On cesse de faire passer le gaz chlorhydrique dès que la coloration persiste. A ce moment tout le chlorhydrate d'aminoalcool est précipité. Il est bon de ne pas prolonger inutilement l'action de l'acide, sinon on ne tarde pas à voir apparaître sur le fond et sur les parois du vase des gouttelettes rouges qui ne sont autres que les chlorhydrates des dérivés de la pyrazine et de la dihydropyrazine. Le chlorhydrate d'aminoalcool est essoré, lavé à l'éther et recristallisé par refroidissement de sa solution dans l'alcool absolu. Tous les chlorhydrates d'aminoalcools sont solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther anhydre. Leurs picrates sont jaunes, légèrement solubles dans l'éther et assez solubles dans l'alcool.

Chacune des deux synthèses, effectuées pour préparer les deux diastéréoisomères d'un même aminoalcool, nous a conduit à un produit unique. Les deux isomères α et β se différencient, non seulement par leur aspect, mais surtout par l'écart de leurs points de fusion ou de celui de leur dérivés. Les sels les plus typiques à ce point de vue sont les chlorhydrates et les picrates, ces derniers permettant d'observer un abaissement notable du point de fusion du mélange des diastéréoisomères par rapport à celui des produits purs.

Dans les paragraphes qui suivront, nous décrirons successivement la préparation et les propriétés des divers aminoalcools diastéréoisomères que nous avons préparés, les

phényl-p-tolylaminopropanols :



phénylanisylaminopropanols :



et anisyl-p-tolylaminopropanols :



Préparation et propriétés des phényl-l-p-tolyl-l-amino-2-propanol-1

α et β



Nous avons préparé les isomères α et β de cet aminoalcool,

le premier par action de bromure de tolylmagnésium sur le chlorhydrate d'aminopropiophénone obtenu par réduction du dérivé isonitrosé de la propiophénone, le second par action de bromure de phénylmagnésium sur le chlorhydrate de tolylamino-propanone, provenant de la réduction du dérivé isonitrosé de la tolylpropanone.

PREPARATION ET PROPRIETES DU PHENYL-1-P-TOLYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1 α

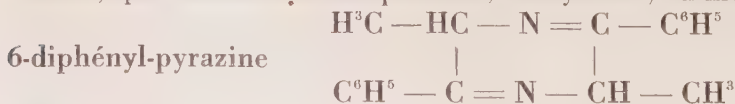
PRÉPARATION DU DÉRIVÉ ISONITROSÉ DE LA PROPIOPHÉNONE. — Nous avons employé une méthode analogue à celle décrite par WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH (10). Dans un ballon de 1 l., muni d'un réfrigérant à reflux, d'un entonnoir à brome et d'un tube d'arrivée d'acide chlorhydrique gazeux, on place une solution de 134 gr. de propiophénone (1 mol.) dans environ 600 cm³ d'éther. On fait passer le gaz chlorhydrique à la vitesse de 2 à 3 bulles par seconde, puis on ajoute par le tube à brome 117 gr. de nitrite d'amyle (1 mol.), fraîchement distillé, par portions de 2 à 3 cm³. Après chaque addition le liquide prend une coloration jaune qui disparaît d'autant plus vite que la réaction est plus avancée. Chaque fois que la coloration revient au vert pâle, on verse le nitrite et l'on règle le rythme de la réaction pour arriver vers la fin de l'opération à l'ébullition de la solution étherée. La durée de l'opération est d'environ une heure et demie. On continue encore à faire passer le gaz chlorhydrique pendant 15 minutes et on laisse reposer la solution étherée jusqu'au lendemain. On lave alors, pour épuiser le dérivé isonitrosé formé, avec une solution glacée de soude diluée jusqu'à ce que la solution alcaline ne se colore plus en jaune au contact de la solution étherée. Les eaux alcalines des différents lavages sont réunies et acidifiées par de l'acide chlorhydrique dilué. Il se forme un abondant précipité de dérivé isonitrosé que l'on essore et lave à l'eau jusqu'à réaction neutre des eaux de lavage. Recristallisé dans du toluène, par refroidissement de la solution bouillante, ce dérivé fond à 106°. On obtient ainsi

(10) WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH, *loc. cit.*

122 g de dérivé isonitrosé pur avec un rendement atteignant 75 % du rendement théorique.

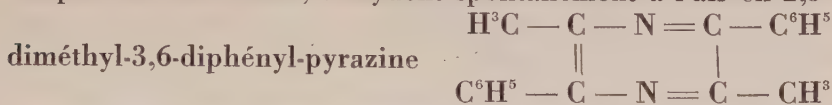
RÉDUCTION DU DÉRIVÉ ISONITROSÉ. PRÉPARATION DU CHLORHYDRATE DE PHÉNYL-1-AMINO-2-PROPANONE-1. — La réduction du dérivé isonitrosé a été faite par une méthode analogue à celle décrite par BEHR-BREGOWSKI (11). On prépare une solution de 45 gr. de chlorure stanneux dans 65 cm³ d'acide chlorhydrique fumant. A cette solution, on ajoute 16,3 gr. de dérivé isonitrosé qui se solubilise peu à peu grâce à sa transformation en chlorhydrate d'aminocétone et grâce aussi à l'échauffement produit par la réaction. Il y a même lieu de modérer cet échauffement, en plongeant de temps en temps le ballon dans l'eau froide. On s'assure, par une attente de 12 heures, que la réaction est complète. Après quoi, on essore environ 35 gr. du sel d'étain de l'aminocétone qui s'est déposé à l'état cristallin. Ce sel est remis en solution dans environ 750 cm³ d'eau distillée et soumis à l'action d'un courant d'hydrogène sulfuré, jusqu'à précipitation de tout l'étain. On filtre le précipité de sulfure d'étain. La solution claire est évaporée dans le vide au bain-marie et le résidu sec est repris par environ 60 cm³ d'alcool absolu bouillant. Par refroidissement, on obtient quelques cristaux. On ajoute alors de l'éther anhydre, laisse reposer quelque temps et essore le précipité formé qui, trituré ultérieurement avec de l'éther anhydre, constitue le chlorhydrate de phénylaminopropanone fusible à 188-189° au bain d'acide sulfurique. (Rendement 40%).

Nous avons tenté de libérer la base de ce chlorhydrate. Malheureusement, nous nous sommes heurté à une impossibilité, la base libre étant instable. Une solution de chlorhydrate dans un peu d'eau bouillie est alcalinisée par quelques gouttes d'ammoniaque concentrée. On épuise immédiatement à l'éther, sèche sur sulfate de soude anhydre et distille l'éther. On recueille ainsi des cristaux jaunes fusibles à 99° au bain d'acide, qui ne sont autres que la 2,5-dihydro-2,5-diméthyl-3,



(11) BEHR-BREGOWSKI, Ber. dtsch. Chem. Ges., 30 (1897), 1515.

décrite par S. GABRIEL (12) et qui, chauffés pendant un certain temps avec de l'alcool, s'oxydent spontanément à l'air en 2,5-



Celle-ci est formée par des cristaux presque blancs, solubles dans l'alcool et l'éther, insolubles dans l'eau, fusibles à 125° au bain de mercure.

PRÉPARATION DU PHÉNYL-1-P-TOLYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1 % . — Cet aminoalcool a été préparé par action du bromure de tolylmagnésium sur le chlorhydrate de phénylaminopropnone. La solution de bromure de tolylmagnésium ayant été préalablement titrée, on ajoute, pour une molécule d'organomagnésien, une demi-molécule de chlorhydrate d'aminocétone bien sec. Quand la réaction est terminée, on chauffe encore pendant 2 heures environ au bain-marie. Après refroidissement, on décompose le complexe formé sur de la glace pilée. La magnésie précipitée est solubilisée par de l'acide chlorhydrique étendu. On épuise plusieurs fois à l'éther pour éliminer tous les produits neutres ou acides qui auraient pu se former dans la réaction, puis on ajoute du chlorure d'ammonium et de l'ammoniaque jusqu'à réaction nettement alcaline. Cette solution est épuisée une deuxième fois à l'éther. On sèche ces éthers sur du sulfate de soude anhydre. Ils contiennent non seulement l'aminoalcool cherché sous forme de base, mais aussi de petites quantités de 2,5-dihydro-2,5-diméthyl-3,6-diphénylpyrazine et de son produit d'oxydation spontanée, la 2,5-diméthyl-3,6-diphénylpyrazine. Ces deux produits se forment sans doute à partir d'un peu de chlorhydrate d'aminocétone qui a échappé à l'action de l'organomagnésien. En alcalinisant les produits de réaction de l'organomagnésien, on libère l'aminocétone base qui, comme on l'a vu plus haut, est instable et se cyclise. Dans la solution étherée anhydre, on fait passer un courant lent d'acide chlorhydrique gazeux sec. Il se forme immédiatement un précipité floconneux blanc. On continue à faire passer le gaz chlorhydrique, en agitant bien, jusqu'au moment où le passage d'une bulle donne à toute la solution une coloration rose persistante. Cette réaction est très nette et

(12) S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges., 41 (1908), 1148.

indique le moment précis où tout le chlorhydrate d'aminoolcool est précipité et où commencent à précipiter les chlorhydrates des dérivés de la pyrazine. Le précipité est isolé, trituré avec de l'éther anhydre et essoré. Constitué par le chlorhydrate d'aminoolcool encore impur, on le soumet à la recristallisation par précipitation de sa solution alcoolique bouillante. Son point de fusion est alors de 249-250° au bain de mercure (Rendement 30%).

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0231 gr.; substance dosée : 0,00462 gr.; N = 0,236 mg.; trouvé N% = 5,11. Calculé pour $C^{16}H^{20}ONCl$: N% = 5,05.

Isolement de la base. — Nous avons libéré la base de ce chlorhydrate, en traitant sa solution aqueuse par de l'ammoniaque. On épuise plusieurs fois à l'éther, sèche les éthers et évapore dans le vide. Il reste un liquide jaune qui distille à 200-205° sous 15 mm. de mercure et ne tarde pas à se prendre en une masse de cristaux fusibles à 65-66° au bain d'acide sulfurique.

Picrate. — Sur une solution alcoolique de la base, on fait réagir une solution alcoolique d'acide picrique en quantité équimoléculaire. Par concentration, le picrate d'aminoolcool se dépose. C'est une substance bien cristallisée, jaune qui, recristallisée par refroidissement de sa solution dans l'alcool bouillant, est fusible à 209° au bain sulfurique.

DOSAGE D'AZOTE (Dumas). — Substance pesée : 0,2360 gr.; volume d'azote 25,0 cm³; H = 760; t = 20°; 1 cm³ = 1,1388 mg.; trouvé : N% = 12,06. Calculé pour $C^{22}H^{22}O^8N^4$: N% = 11,91.

PREPARATION ET PROPRIETES DU PHENYL-1-p-TOLYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1 β

PRÉPARATION DE LA p-TOLYL-1-PROPANONE-1. — Cette cétone a été obtenue pour la première fois par ERRERA (13) par distillation sèche d'acide p-toluique et de propionate de calcium. Elle a été préparée en grande quantité par KLAGES (14) et par WILLGERODT, HAMBRECHT (15). C'est la méthode de

(13) ERRERA, Gazz. chim. Ital., 21, 95.

(14) KLAGES, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, (1902), 2252.

(15) WILLGERODT, HAMBRECHT, J. pr. chem. (2) 81, 76.

ces derniers auteurs que nous avons suivie. Dans un ballon de I l à col court, muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux, relié à un système d'absorption pour l'acide chlorhydrique qui se dégage pendant la réaction, on place 74 gr. d'acide propionique. On ajoute par petites portions, à l'aide de l'ampoule à brome, 135 gr. de chlorure de thionyle (excès d'environ 13.5%). On chauffe légèrement pour amorcer la réaction. Quand tout le chlorure de thionyle est ajouté, on chauffe jusqu'à cessation de tout dégagement de gaz chlorhydrique et d'anhydride sulfureux. Après refroidissement, on ajoute 350 cm³ de toluène sec, servant de réactif et de solvant et, par petites portions, 135 gr. de chlorure d'aluminium pulvérisé (quantité équimoléculaire de l'acide propionique). Lorsque tout le chlorure d'aluminium est ajouté, on chauffe vers 60-70° jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique. Après une nuit de repos, on décompose le complexe en versant le produit de réaction dissous dans l'excès de toluène sur de la glace pilée. On acidifie par de l'acide chlorhydrique et l'on épuise soigneusement avec du toluène. Les solutions toluéniques sont lavées à l'eau, neutralisées au carbonate de soude, lavées de nouveau à l'eau et séchées sur du sulfate de soude anhydre. Le toluène est distillé et le résidu est fractionné dans le vide sous 25 mm. de mercure. On recueille ainsi, avec un rendement de 57% la cétone cherchée. Les constantes prises par nous, correspondent assez bien à celles indiquées dans la littérature : E : 125° sous 15 mm de mercure, $n_D^{18} = 1,5311$.

L'oxime de cette cétone a été préparée d'après ERRERA (16), par action de la cétone sur une solution hydroalcoolique de chlorhydrate d'hydroxylamine et de carbonate de soude. Nous avons isolé cette oxime qui, recristallisée par refroidissement de sa solution dans de l'alcool bouillant, est fusible au même point que celle préparée par ERRERA, à 89°. Elle se conserve mal et, à la longue, elle se décompose en devenant liquide.

Nous avons ensuite préparé la semicarbazone, par action d'une solution hydroalcoolique de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude sur la cétone. Recristallisée par

(16) ERRERA, *loc. cit.*

refroidissement de sa solution dans de l'alcool bouillant, cette semicarbazone fond à 180° au bain de mercure.

PRÉPARATION DU DÉRIVÉ ISONITROSÉ DE LA P-TOLYL-1-PROPANONE-1. — Ce dérivé isonitrosé a déjà été préparé par WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH (17). Nous avons suivi pour sa préparation la même méthode qui nous a permis d'obtenir le dérivé isonitrosé de la propiophénone : dans un ballon de 1 l, muni d'un réfrigérant à reflux, d'un entonnoir à brome et d'un tube d'arrivée d'acide chlorhydrique gazeux, on introduit 148 gr. de p-tolyl-propanone (1 mol.), et 600 cm³ d'éther. On fait passer le gaz chlorhydrique à la vitesse de 2 à 3 bulles par seconde et on ajoute 117 gr. de nitrite d'amyle (1 mol.), fraîchement distillé, par portions de 2 à 3 gr. La durée de l'opération est de une heure et demie environ. Vers la fin, on doit arriver à l'ébullition de la solution éthérée. On laisse reposer le produit de réaction pendant une nuit, après laquelle on lave la solution éthérée par une solution glacée de soude diluée, jusqu'à ce que la solution alcaline ne se colore plus en jaune au contact de la solution éthérée. La solution alcaline est décomposée immédiatement par de l'acide chlorhydrique et le précipité formé est essoré. On le lave à l'eau. Recristallisé par refroidissement de sa solution dans du toluène bouillant, il est fusible à 124° au bain de mercure.

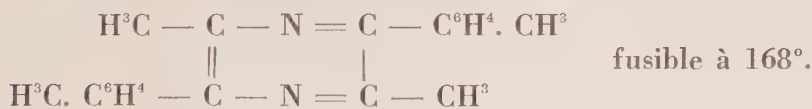
RÉDUCTION DU DÉRIVÉ ISONITROSÉ EN CHLORHYDRATE DE P-TOLYL-1-AMINO-2-PROPANONE. — Nous avons réduit le dérivé isonitrosé décrit ci-dessus par le chlorure stanneux dans les conditions décrites plus haut, dans les quelques généralités que nous avons données. 177 gr. du dérivé isonitrosé (1 mol.), sont ajoutés à une solution de 450 gr. de chlorure stanneux (1 mol.) dans 650 cm³ d'acide chlorhydrique fumant. On refroidit extérieurement par de l'eau froide. Le lendemain, on essore les cristaux déposés. La solution concentrée dans le vide au bain-marie, et refroidie, dépose encore des cristaux. On les réunit aux précédents. On recueille ainsi environ 280 gr. de sel d'étain de l'aminocétone. 275 gr. de ce sel sont dissous dans environ 1 litre d'eau et additionnés

(17) WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH, *loc. cit.*

très lentement d'une solution de bicarbonate de soude jusqu'à neutralité de la solution. On laisse reposer et filtre le précipité volumineux d'hydroxyde d'étain. La solution est faiblement acidulée par de l'acide chlorhydrique et évaporée dans le vide à sec. Le résidu est repris par de l'alcool absolu bouillant qui dissout le chlorhydrate d'aminocétone et laisse pratiquement insoluble le chlorure de sodium. Par refroidissement, le chlorhydrate précipite. On l'essore et le filtrat alcoolique sert à épuiser une deuxième fois le résidu solide. On continue ainsi, pour ne s'arrêter que lorsque la solution alcoolique ne dépose plus de cristaux par refroidissement. On concentre alors cette solution et par refroidissement on recueille encore du chlorhydrate. Ces diverses opérations fournissent 52 gr. de chlorhydrate de p-tolylaminopropanone (rendement 26% environ par rapport à la p-tolylpropanone employée) qui, recristallisée par refroidissement de sa solution dans de l'alcool absolu bouillant, est fusible à 247° au bain d'acide sulfurique.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0367 gr., substance dosée : 0,00734 gr.; N = 0,53 mg.; trouvé : N% = 7,23; calculé pour $C^{10}H^{14}ONCl$: N% = 7,03.

Nous avons essayé d'isoler la base correspondant à ce chlorhydrate, en traitant celui-ci en solution aqueuse concentrée par de l'ammoniaque; mais cette base est instable et se cyclise, aussitôt libérée, en 2,5-dihydro-2,5-diméthyl-3,6-ditolylpyrazine. Celle-ci, très facilement oxydable, est traitée en solution chlorhydrique concentrée par un peu d'acide nitrique. En ajoutant de l'eau à cette solution, on obtient un précipité de 2,5-diméthyl-3,6-ditolylpyrazine,



PRÉPARATION DU PHÉNYL-1-P-TOLYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1
3. — Cet aminoalcool a été obtenu par action du bromure de phénylmagnésium sur le chlorhydrate de p-tolylaminopropanone décrit ci-dessus. A une solution étherée de bromure de phénylmagnésium (1 mol.), on ajoute 7 gr. (3,5 mol.) de chlorhydrate de p-tolylaminopropanone bien sec et bien pul-

vérisé. Après addition du sel, on chauffe encore pendant une heure environ au bain-marie, pour terminer la dissolution, et laisse refroidir. On décompose alors sur de la glace pilée. On dissout la magnésie par un peu d'acide chlorhydrique dilué et épuise à l'éther la solution aqueuse qui est ultérieurement alcalinisée par addition d'ammoniaque concentrée et de chlorure d'ammonium. Dans ces conditions, on évite la précipitation de magnésie. On épuise plusieurs fois à l'éther, sèche les solutions éthérées sur du sulfate de soude anhydre et précipite le chlorhydrate de phényl-p-tolylaminopropanol β par un courant de gaz chlorhydrique sec. On s'arrête dès que la solution prend une coloration rose. Le sel blanc est essoré, lavé à l'éther et recristallisé par refroidissement de sa solution dans de l'alcool absolu bouillant. Il est constitué par le chlorhydrate de phényl-p-tolylaminopropanol β pur, obtenu avec un rendement de 25% et fusible à 275° au bain de mercure. Le point de fusion du mélange des deux isomères α et β est inférieur au point de fusion de l'isomère α (249-250°). L'abaissement est de 25°.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0461 gr., substance dosée 0,00922 gr.; N = 0,480 mg.; trouvé : N% = 5,21; calculé pour $C_{16}H_{20}ONCl$: N% = 5,05.

Isolement de la base. — Nous avons isolé la base libre de ce chlorhydrate d'aminoalcool, en traitant le chlorhydrate en solution aqueuse concentrée par un excès d'ammoniaque et en épuisant plusieurs fois à l'éther. La solution éthérée est séchée sur du sulfate de soude et évaporée dans le vide. Le résidu est recristallisé par refroidissement de sa solution dans de l'alcool bouillant et fournit finalement une poudre blanche fusible à 95° au bain d'acide sulfurique. Par mélange avec l'isomère α (P.F. 65-66°), le point de fusion est abaissé à 56°.

Picrate. — Le picrate de phényl-p-tolylaminopropanol est préparé en mélangeant des quantités équimoléculaires de base et d'acide picrique, dissous dans de l'alcool, et en concentrant la solution. Il se forme un précipité jaune de picrate qui est séparé et recristallisé par refroidissement de sa solution dans de l'alcool bouillant. Il est fusible à 132° au bain d'acide sul-

furique. Le mélange de ce picrate et du picrate de l'isomère α (P.F. 209°) fond à 126-128°.

DOSAGE D'AZOTE (Dumas). — Substance pesée : 0,1975 gr.; volume d'azote : 20,7 cm³; H = 753,5 mm; t = 22°; 1 cm³ = 1,118 mg.; trouvé : N% = 11,72; calculé pour C²²H²²N⁴O⁸ : N% = 11,91.

Préparations et propriétés des phényl-1-anisyl-1-amino-2-propanol-1 α et β



Nous avons préparé les deux formes diastéréoisomères racémiques α et β de cet aminoalcool. L'isomère α a été obtenu à partir de la propiophénone par l'intermédiaire du chlorhydrate de phénylaminopropanone déjà décrit, que l'on fait réagir sur le bromure d'anisylmagnésium. L'isomère β a été préparé en inversant l'ordre d'introduction des deux radicaux phényle et anisyle, c'est-à-dire en faisant réagir le bromure de phénylmagnésium sur le chlorhydrate d'anisylaminopropanone provenant de la réduction par le chlorure d'étain du dérivé isonitrosé de l'anisylpropanone.

PREPARATION ET PROPRIETES DU PHENYL-1-ANISYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1 α

Nous ne dirons rien de la préparation de la phénylaminopropanone qui a été longuement décrite plus haut. Nous passerons tout de suite à la préparation du phényl-1-anisyl-1-amino-2-propanol-1 α qui s'effectue par action du bromure d'anisylmagnésium sur le chlorhydrate de phénylaminopropanone. Le réactif de Grignard a été préparé par action, en solution étherée anhydre, de 94 gr. de p-bromanisol (0,5 mol.) sur 12 gr. de magnésium (0,5 mol.). La réaction est assez difficile à amorcer. On y parvient le plus facilement en ajoutant à la solution étherée chaude un peu de bromure d'éthylmagnésium. Il faut surveiller de très près le rythme de la réaction qui ne doit jamais s'accélérer. Aussi, est-il bon, pour obtenir des rendements satisfaisants en orga-

nomagnésien, d'opérer en solution très diluée et de refroidir le ballon à réaction. Ainsi les rendements s'élèvent à 50%.

Au réactif de Grignard ainsi préparé (0,25 mol.), on ajoute 14 gr. de chlorhydrate de phénylaminopropanone, bien sec et bien pulvérisé (0,075 mol.). Quant tout le sel est ajouté, on chauffe pendant deux heures environ au bain-marie et on abandonne pendant une nuit, après laquelle on décompose le complexe formé sur de la glace pilée. Les eaux, acidulées par de l'acide chlorhydrique dilué, sont épuisées à l'éther. On alcalinise ensuite par de l'ammoniaque, en empêchant la précipitation de la magnésie par des additions de chlorure d'ammonium. La solution est de nouveau épuisée à l'éther, aussi longtemps que l'éther se colore en jaune. Tous ces éthers sont séchées sur du sulfate de soude anhydre, après quoi l'on y fait barboter un courant de gaz chlorhydrique sec. Le chlorhydrate d'aminoalcool précipite en flocons blancs. On s'arrête dès que la solution prend une coloration rose persistante. C'est le moment où commencent à précipiter les dérivés de la dihydropyrazine dont les chlorhydrates sont rouges et les dérivés de la pyrazine. Le chlorhydrate est essoré, trituré avec de l'éther anhydre et recristallisé par refroidissement de sa solution dans l'alcool bouillant. On obtient ainsi 3.2 gr. de chlorhydrate pur (15% de la théorie), fusible à 264-266° au bain de mercure, dont l'analyse vérifie la composition.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0408 gr., substance dosée : 0,00816 gr.; N = 0,378 mg.; trouvé : N% = 4,63; calculé pour $C^{16}H^{20}O^2NCl$: N% = 4,77.

Isolement de la base. — Nous avons réussi à libérer la base de ce chlorhydrate. Une solution aqueuse concentrée du chlorhydrate est traitée par un excès d'ammoniaque et épuisée à l'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de soude anhydre et évaporée dans le vide. Il reste une masse jaune qui est recristallisée par refroidissement de sa solution dans de l'alcool chaud. On obtient ainsi une poudre blanche, fusible à 77-78° au bain d'acide sulfurique, et qui n'est autre que l'aminoalcool à l'état de base.

Picrate. - - Nous avons préparé le picrate de cette base par action de l'acide pierique sur la base libre en solution alcoolique. Une solution alcoolique de la base est traitée par la

quantité nécessaire d'acide picrique en solution alcoolique également. On concentre et le picrate se dépose sous forme de cristaux jaunes qui, recristallisés par refroidissement de leur solution dans de l'alcool bouillant, sont fusibles à 198-199° au bain d'acide sulfurique. Le dosage d'azote de ce picrate nous a donné les résultats suivants :

DOSAGE D'AZOTE (Dumas). — Substance pesée : 0,1322 gr.; volume d'azote : 13,2 cm³; H = 753,5 mm.; t = 21°; 1 cm³ = 1,1233 mg.; trouvé : N% = 11,2. Calculé pour C²²H²²O⁹N⁴ : N% = 11,5.

PREPARATION ET PROPRIETES DU PHENYL-1-ANISYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1 β

Comme nous l'avons annoncé plus haut, cette préparation comporte la préparation du dérivé isonitrosé de l'anisylpropanone et sa réduction en anisylaminopropanone. Sur cette aminocétone, nous avons alors fait réagir le bromure de phénylmagnésium.

PRÉPARATION DE L'ANISYL-1-PROPANONE-1. — Cette cétone a été préparée par la réaction de FRIEDEL et CRAFT, d'après le mode opératoire de KLAGES (18), légèrement modifié, en condensant le chlorure de propionyle avec de l'anisol en présence de chlorure d'aluminium anhydre. Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'un entonnoir à brome, on place 74 gr. d'acide propionique (1 mol.) et ajoute par petites portions 135 gr. de chlorure de thionyle (excès de 13,5% environ). La réaction est amorcée par un léger chauffage. Quand tout le chlorure de thionyle est ajouté, on chauffe au bain-marie tant qu'il se dégage encore de l'acide chlorhydrique et de l'anhydride sulfureux; puis on ajoute 200 cm³ d'éther de pétrole bien sec. On refroidit la solution à —5°, on ajoute alors 80 gr. de chlorure d'aluminium finement pulvérisé et par petites portions, 60 gr. d'anisol. Quand la réaction est terminée, on abandonne une nuit à température ordinaire. On sépare alors l'éther de pétrole en le versant sur de la glace pilée. Le produit de la réaction, formant une masse visqueuse noire au fond du ballon, est dissous dans du benzène et c'est

(18) KLAGES, Ber. dtsch. chem. Ges. 35 (1902), 2262.

cette solution benzénique rouge qu'on décompose sur de la glace pilée. Il précipite un peu d'alumine qui est solubilisée par addition d'un peu d'acide chlorhydrique. Les eaux sont épuisées par du benzène. Les solutions benzéniques sont lavées à l'eau, neutralisées au carbonate de soude et agitées à nouveau avec de l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de soude, distille le benzène et rectifie le résidu dans le vide. La cétone distille de 145-148° sous 14 mm. Par refroidissement, elle se solidifie plus ou moins vite en une masse bien cristallisée presque incolore, fusible vers 27°. Le rendement de cette réaction est variable et se situe entre 55 et 72% du rendement théorique.

PRÉPARATION DU DÉRIVÉ ISONITROSÉ DE L'ANISYL-1-PROPANONE-1. — Ce dérivé a été préparé pour la première fois par H. WIELAND (19), par chauffage de la méthyl-(4-méthoxyphényl)-glyoxime avec de l'acide sulfurique à 25%. Nous l'avons préparé des deux manières suivantes, en partant dans les deux cas de l'anisyl-1-propanone-1 décrite ci-dessus :

Première méthode. — Pour cette méthode, nous nous sommes inspiré d'un mode opératoire décrit par CLAISEN (20), pour la préparation du dérivé isonitrosé de l'acétophénone. On prépare de l'alcoolat de sodium à partir de 11,5 gr. de sodium et 250 cm³ d'alcool absolu. Cet alcoolat est refroidi à —10°, puis on y ajoute 59 gr. de nitrite d'amyle, fraîchement distillé, et, en mince filet, 82 gr. d'anisylpropanone. On laisse reposer pendant 48 heures et essore le précipité qui constitue le sel de sodium du dérivé isonitrosé, on dissout ce sel de sodium dans un peu d'eau glacée et ajoute de l'acide acétique dilué. Il précipite un mélange de dérivé isonitrosé et d'acide anisique. La précipitation de ce dernier peut être évitée, si on fait la précipitation par un courant de gaz carbonique. Cette méthode permet d'obtenir le dérivé isonitrosé avec un rendement voisin de 50%.

Deuxième méthode. — C'est la méthode employée par WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH (21), pour la prépara-

(19) H. WIELAND, Ber. dtsch. chem. Ges. 36 (1903), 3022.

(20) CLAISEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 20 (1887), 656, 2194.

(21) WALTHER, HARTUNG et J. C. MUNCH, Journ. Amer. chem. Soc. 51 (1929), 2262.

tion des dérivés isonitrosés de la phényl-1-propanone-1 et de la tolyl-1-propanone-1. 131 gr. d'anisylpropanone sont dissous dans 550 cm³ d'éther. On place cette solution dans un ballon de 1 litre, muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant à reflux et d'un tube d'arrivée de gaz chlorhydrique. On fait passer le gaz et ajoute par petites portions 100 gr. de nitrite d'amyle fraîchement distillé. La réaction dégage beaucoup moins de chaleur que celle effectuée avec la propiophénone, de sorte que nous avons été obligé de chauffer légèrement pour amener la solution à ébullition vers la fin de la réaction. Le dérivé isonitrosé est isolé à la manière habituelle : la solution éthérée contenant le produit de réaction est abandonnée pendant une nuit, puis est lavée par une solution diluée de lessive de soude. Les premières portions, de réaction acide, sont incolores et sont jetées. Les portions suivantes sont alcalines et fortement colorées en jaune. Elles sont réunies et l'épuisement est considéré comme terminé, si la solution alcaline reste incolore au contact de la solution éthérée. Les solutions alcalines sont réunies et acidulées immédiatement par de l'acide chlorhydrique. Il se forme un abondant précipité blanc qui est essoré. Après recristallisation, par refroidissement de sa solution benzénique bouillante, le dérivé isonitrosé ainsi obtenu avec un rendement de 81% est fusible au bain de mercure à 128°.

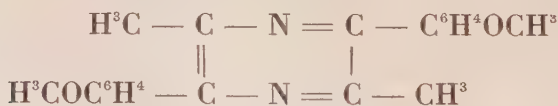
RÉDUCTION DU DÉRIVÉ ISONITROSÉ EN ANISYL-1-AMINO-2-PROPANONE-1. — Cette réduction a été faite par le chlorure stanneux dans 510 cm³ d'acide chlorhydrique fumant. On refroidit extérieurement par de l'eau froide. Bientôt, on voit apparaître un dépôt de cristaux très fins. Le lendemain, on chauffe un peu au bain-marie pour dissoudre une petite quantité de dérivé isonitrosé qui flotte à la surface de la solution. Par refroidissement de gros cristaux bruns se déposent au fond de la solution. On essore et isole ainsi 180 gr. de sel d'étain de l'aminocétone. 177 gr. de ce sel d'étain sont dissous dans 5 litres d'eau distillée et le sulfure d'étain est précipité par de l'hydrogène sulfuré. On filtre le précipité de sulfure d'étain et évapore la solution à siccité au bain-marie dans le vide. Le résidu est repris par de l'alcool absolu chaud. Par refroidissement, il forme des cristaux blancs. Les eaux-

mères concentrées permettent encore la cristallisation de chlorhydrate brut. On termine la précipitation, en ajoutant au filtrat de l'éther anhydre. On recueille en totalité 55 gr. de chlorhydrate d'anisyl-aminopropanone (rendement 40%).

Ce chlorhydrate est soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. Il est fusible au bain de mercure à 242°.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0293 gr.; substance dosée : 0,00586 gr.; N = 0,390 mg.; trouvé : N% = 6,62. Calculé pour C¹⁰H¹⁴O²NCl : N% = 6,5.

Nous n'avons pas réussi à isoler la base de ce chlorhydrate. Une solution aqueuse de ce chlorhydrate est additionnée d'ammoniaque et épuisée à l'éther. L'éther est séché sur du sulfate de soude anhydre et évaporé. Il reste une masse jaunâtre, constituée par un mélange de 2,5-dihydro-2,5-diméthyl-3,6-dianisyl-pyrazine et de 2,5-diméthyl-3,6-dianisyl-pyrazine. On dissout dans un peu d'acide chlorhydrique concentré. Cette solution rouge sang est additionnée de quelques gouttes d'acide nitrique concentré et diluée par de l'eau. Elle devient incolore et il précipite bientôt des cristaux incolores de 2,5-diméthyl-3,6-dianisylpyrazine



fusible à 196-197° au bain d'acide sulfurique.

PRÉPARATION DU PHÉNYL-1-ANISYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1 β
— A une solution de 0,15 molécules de bromure de phénylmagnésium, on ajoute par petites portions 15 gr. de chlorhydrate d'aminocétone (quantité presque équimoléculaire) finement pulvérisé et bien sec. On chauffe encore pendant deux heures environ pour terminer la dissolution, laisse reposer une nuit et décompose sur de la glace pilée. La solution acidulée est épuisée à l'éther. On la rend alcaline par des additions d'ammoniaque et de chlorure d'ammonium. On

épuise alors de nouveau à l'éther. Ces dernières solutions éthérées, contenant l'aminoolcool et un peu de diméthylidihydrodianisylpyrazine et de diméthylidianisylpyrazine, sont séchées sur du sulfate de soude anhydre. L'aminoolcool y est précipité sous forme de chlorhydrate par un courant de gaz chlorhydrique sec. On arrête le courant gazeux quand la solution prend une teinte rose persistante due à la formation de chlorhydrates de dérivés de la pyrazine. Le précipité blanc de chlorhydrate d'aminoolcool est essoré, lavé par de l'éther et recristallisé par refroidissement de sa solution dans de l'alcool absolu chaud. Il est alors fusible à 255-257° au bain de mercure. Après le mélange des isomères α (P.F. 264-266°) et β le point de fusion est abaissé à 239-240° au bain de mercure.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,466 gr.; substance dosée : 0,00932 gr.; N = 0,440 mg.; trouvé : N% = 4,72. Calculé pour $C^{16}H^{20}O^2NCl$: N% = 4,77.

Isolement de la base. — Nous avons obtenu l'aminoolcool base à partir du chlorhydrate. Une solution aqueuse concentrée de ce dernier est additionnée d'un excès d'ammoniaque et épuisée à l'éther. La solution éthérée, bien séchée sur du sulfate de soude anhydre, est évaporée dans le vide. Le résidu est recristallisé dans de l'alcool. On obtient ainsi la base qui se présente sous forme d'une poudre blanche, fusible à 74-75° au bain d'acide sulfurique. Le mélange des deux bases isomères α (P.F. 77-78°) et β est fusible à 62° au bain d'acide sulfurique.

Picrate. — Une solution alcoolique d'aminoolcool base est additionnée de la quantité équimoléculaire d'acide picrique en solution alcoolique. La solution est concentrée et laisse alors déposer des cristaux jaunes de picrate. Celui-ci, recristallisé par refroidissement de sa solution dans de l'alcool chaud, fond à 205° au bain de mercure. Après le mélange des deux picrates α (P.F. 198-199°) et β , le point de fusion est abaissé à 188° au bain de mercure.

DOSAGE D'AZOTE (Dumas). — Substance pesée : 0,0892 gr.; volume d'azote : 9,2 cm³; H = 759,5 mm.; t = 19°; 1 cm³ = 1,14366 mg.; trouvé : N% = 11,7. Calculé pour $C^{22}H^{22}O^9N^4$: N% = 11,5.

Préparation et propriétés des
p-tolyl-1-anisyl-1-amino-2-propanol-1 α et β
 $\text{CH}^3\text{C}^6\text{H}^4(\text{CH}^3\text{OC}^6\text{H}^4)\text{COH.CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3.$

Nous avons suivi, pour la préparation de ces aminoalcools, une méthode que nous avons déjà plusieurs fois décrite. L'isomère α s'obtient à partir de la p-tolylpropanone qu'on transforme successivement en dérivé isonitrosé, p-tolylaminopropanone, enfin en tolylanisylaminopropanol cherché. L'isomère β dérive de l'anisylpropanone, dont on réduit le dérivé isonitrosé pour obtenir l'anisylaminopropanone qui réduite, fournit ultérieurement, par action de bromure de p-tolylmagnésium, l'aminoalcool.

PREPARATION ET PROPRIETES DU p-TOLYL-1-
 ANISYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1 α

Cet aminoalcool a été obtenu par action du bromure d'anisylmagnésium sur le chlorhydrate de p-tolylaminopropanone dont la préparation a été longuement décrite ci-dessus.

Le bromure d'anisylmagnésium est préparé à partir de 95 gr. de bromanisole et de 12 gr. de magnésium. Le rendement en réactif de Grignard est de 50 % (soit 0,25 mol.). On ajoute 15 gr. de chlorhydrate de p-tolyl-1-amino-2-propanone-1 bien sec et finement pulvérisé, (c'est-à-dire 0,075 mol. correspondant à 0,15 mol. de réactif de Grignard). La réaction se fait assez mal et il faut chauffer pendant 1 à 2 heures pour terminer l'opération. On décompose sur de la glace et dissout la magnésie dans un peu d'acide chlorhydrique dilué. On épuise à l'éther pour éliminer tous les produits neutres ou acides. Puis on alcalinise par addition d'ammoniaque, en évitant la précipitation de magnésie par des additions de chlorure d'ammonium. La solution est alors épuisée plusieurs fois par de l'éther. Ces solutions éthérées sont réunies et séchées sur du sulfate de soude anhydre. L'aminoalcool est précipité sous forme de chlorhydrate par un courant de gaz chlorhydrique sec. La précipitation des dérivés de la pyrazine et de la dihydropyrazine, provenant de la décomposition d'un peu d'aminocétone qui n'avait pas réagi, s'annonce par une coloration

rose de la solution. Le chlorhydrate d'aminoalcool est essoré, lavé à l'éther anhydre et séché à l'air. Recristallisé par refroidissement de sa solution dans l'alcool absolu bouillant, il est fusible à 260-261° au bain de mercure (rendement 30%).

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0536 gr., substance dosée : 0,01098 gr.; N = 0,484 mg.; trouvé : N% = 4,46. Calculé pour $C_{17}H_{22}O_2NCl$: N% = 4,55.

Isolement de la base. — Le p-tolylanisylaminopropanol est préparé à partir de son chlorhydrate. Une solution aqueuse concentrée de ce dernier est traitée par un excès d'ammoniaque et épuisée plusieurs fois à l'éther. Ces solutions éthérées sont séchées sur du sulfate de soude anhydre et évaporées dans le vide. Il reste une masse jaune qui est recristallisée plusieurs fois par refroidissement de sa solution alcoolique chaude. Finalement, on obtient une poudre blanche qui fond à point constant à 90° au bain d'acide sulfurique.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0536 gr.; substance dosée : 0,01072 gr.; N = 0,1096 mg.; trouvé : N% = 5,11. Calculé pour $C_{17}H_{21}O_2N$: N% = 5,17.

Picrate. — Le picrate de p-tolylanisylaminopropanol est préparé en mélangeant en solution alcoolique des quantités équimoléculaires d'acide picrique et d'aminoalcool base. La solution est concentrée et laisse déposer le picrate sous forme de petits cristaux jaunes, qui, recristallisés dans de l'alcool chaud, jusqu'à constance du point de fusion, sont fusibles à 217-218° au bain d'acide sulfurique.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0257 gr., substance dosée : 0,00514 gr.; N = 0,570 mg.; trouvé N% = 11,09. Calculé pour $C_{23}H_{24}O_6N_4$: N% = 11,2.

PREPARATION ET PROPRIETES DU p-TOLYL-1-ANISYL-1-AMINO-2-PROPANOL-1 β

Pas plus que pour l'isomère α , nous ne décrirons ici les étapes de la préparation de cet aminoalcool. Nous donnerons seulement le détail de l'action du bromure de tolylmagnésium sur le chlorhydrate d'anisylaminopropanone qui fournit l'aminoalcool cherché.

On prépare le bromure de tolylmagnésium par action de 125 gr. de p-bromotoluène dilué dans 200 cm³ d'éther anhydre sur 17 gr. de magnésium recouverts de 200 cm³ d'éther anhydre. Un titrage indiquait 0,8 mol. de réactif de Grignard, soit un rendement de 53 % de la théorie. A ce réactif (2,5 mol.) on ajoute, par petites portions 20 gr. (1 mol.) de chlorhydrate d'anisylaminopropanone dont la préparation a été décrite plus haut. Après addition de tout le sel, on chauffe encore pendant deux heures au bain-marie pour terminer la dissolution. On décompose ensuite sur de la glace pilée et ajoute un peu d'acide chlorhydrique dilué pour dissoudre la magnésie. Il reste un produit blanc insoluble, aussi bien dans la solution acide que dans l'éther, qu'on a identifié au chlorhydrate d'aminoalcool brut. Le filtrat est épuisé à l'éther. On lui ajoute du chlorure d'ammonium sec et de l'ammoniaque, en même temps que le chlorhydrate d'aminoalcool déjà isolé. On épuise de nouveau à l'éther. L'aminoalcool passe en solution, de même que de petites quantités de dérivés de la dihydropyrazine et de la pyrazine. Ces derniers proviennent de la décomposition par l'ammoniaque d'un peu d'anisylaminopropanone échappée à l'action du réactif de Grignard. La solution étherée est séchée sur du sulfate de soude anhydre, puis on y précipite le chlorhydrate d'aminoalcool par un courant de gaz chlorhydrique sec. On essore et lave à l'éther anhydre. Le produit brut est recristallisé par refroidissement de sa solution chaude dans de l'alcool absolu (rendement 31 % de la théorie). Le chlorhydrate pur est fusible à 242-243° au bain de mercure. Le mélange du chlorhydrate α (P.F. 260-261°) au chlorhydrate β abaisse le point de fusion à 234°.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0270 gr.; substance dosée : 0,0054 gr.; N = 0,566 mg.; trouvé : N% = 4,33. Calculé pour C¹⁷H²²O²NCl : N% = 4,55.

Isolement de la base. — Le p-tolylanisylaminopropanol β peut facilement être régénéré de son chlorhydrate. Une solution aqueuse concentrée de ce dernier est traitée par un excès d'ammoniaque et épuisée plusieurs fois à l'éther. Les éthers sont séchés et évaporés dans le vide pour éviter la formation de carbonate. L'aminoalcool brut ainsi préparé est recristallisé dans de l'alcool chaud jusqu'à constance du point de

fusion. Pur, cet aminoalcool est fusible à 84° au bain d'acide sulfurique. Son mélange avec l'isomère α (P.F. 90°) abaisse le point de fusion jusqu'à $71-72^{\circ}$.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0339 gr.; substance dosée : 0,00678 gr.; N = 0,344 mg.; trouvé : N% = 5,08. Calculé pour $C^{17}H^{21}O^2N$: N% = 5,17.

Picrate. — Le picrate de p-tolylanisylaminopropanol β se forme facilement quand on mélange en solution alcoolique des quantités équimoléculaires de base et d'acide picrique. Par concentration de la solution, le picrate précipite. Essoré et recristallisé par refroidissement de sa solution dans de l'alcool chaud, il se présente sous forme de petits cristaux jaunes, fusibles à 197° au bain de mercure. Le mélange des picrates α (P.F. $217-218^{\circ}$) et β est fusible à $194-195^{\circ}$.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0,0234 gr.; substance dosée : 0,00468 gr.; N = 0,0516 mg.; trouvé : N% = 11,02. Calculé pour $C^{23}H^{24}O^9N^4$: N% = 11,2.

DEUXIEME PARTIE

SUR DEUX ALCOOLS DIASTÉRÉOISOMÈRES de la SÉRIE CAMPHOLÉNIQUE

On peut, à partir du nitrile campholénique et sous l'action successive de deux dérivés organomagnésiens différents RMgX et R'MgX , obtenir, après passage par les cétones $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{CH}^2\text{CO.R}$ et $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{CH}^2\text{CO.R'}$, des alcools tertiaires $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{CH}^2\text{COH(R)R'}$ susceptibles d'exister sous deux formes diastéréoisomères.

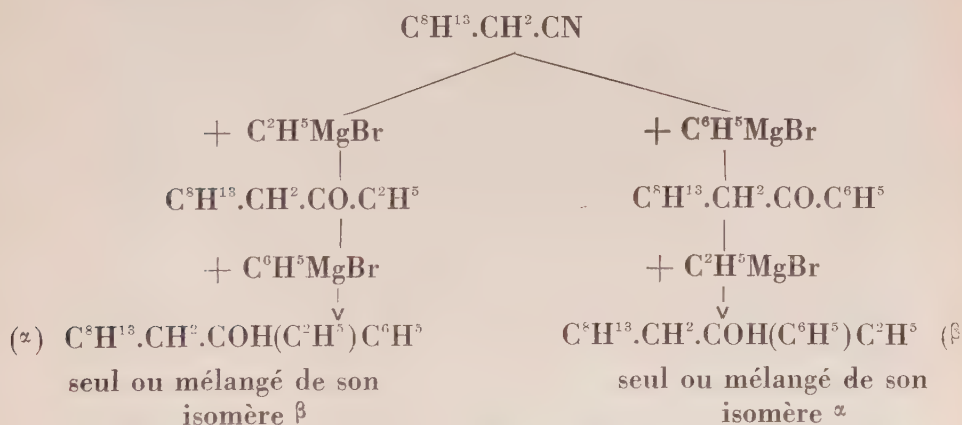
L'étude de la formation de ces alcools diastéréoisomères présente un grand intérêt théorique, car dans ces composés, le carbone asymétrique de la cétone génératrice se trouve séparé du groupe cétonique par un CH^2 . Or, comme l'ont montré M. TIFFENEAU et Mlle JEANNE LEVY, dont nous avons rappelé les travaux dans notre introduction, lorsqu'on effectue la préparation d'alcools tertiaires diastéréoisomères par action des dérivés organomagnésiens sur les composés cétoniques présentant un atome de carbone asymétrique au voisinage immédiat du carbonyle cétonique, la réaction de ce dernier est complètement asymétrique : une seule des deux liaisons de l'atome d'oxygène cétonique est rompue et l'on n'obtient exclusivement que l'un des deux diastéréoisomères théoriquement possibles.

C'est précisément dans le but de vérifier si l'influence ainsi exercée par un carbone asymétrique sur la réactivité d'un carbonyle cétonique plus éloigné reste toujours complètement dissymétrique que nous avons entrepris cette étude.

L'avantage que présentait à ce point de vue le nitrile cam-

pholénique et les cétones qui en dérivent réside non seulement dans le fait que dans ces dernières le carbone asymétrique se trouve séparé du carbonyle par un CH^2 , mais encore en ce que les dérivés campholéniques d'une part sont optiquement actifs, ce qui permet le contrôle polarimétrique des diastéréoisomères et d'autre part possèdent une liaison éthylénique dont les dérivés peuvent également faciliter la caractérisation des mêmes diastéréoisomères.

Comme dans les cas étudiés par M. TIFFENEAU et Mlle JEANNE LEVY concernant des glycols et des alcools tertiaires et comme dans ceux rapportés dans la première partie de ce travail concernant les aminoalcools diastéréoisomères, nous avons effectué deux séries de réactions magnésiennes, comportant l'introduction de deux radicaux différents dans un ordre inverse. Nous avons choisi dans le cas du nitrile campholénique les radicaux éthyle et phényle et effectué les réactions formulées ci-après :



Malheureusement, les produits obtenus dans chacune de ces réactions étaient liquides, ce qui ne permettait pas de décider si on avait à faire à un produit unique ou à un mélange de deux diastéréoisomères. Nous avons alors essayé de préparer les éthers allophaniques de ces alcools, sans arriver à des produits cristallisés isolables et bien définis. De même, ni la bromuration, ni la réduction par le sodium et l'alcool absolu de la liaison éthylénique, ni l'action de l'isocyanate de phényle sur la fonction alcool ne nous ont donné des produits cristallisés.

Nous avons alors songé à préparer les dérivés époxy de ces alcools et nous avons constaté que ces dérivés sont bien cristallisés et séparables, quoique péniblement, par cristallisation fractionnée au cours de l'évaporation de leurs solutions benzéniques ou xyléniques. Nous avons pu de cette façon constater que chacune de ces réactions conduit à un mélange des deux mêmes époxydes, l'un fusible à 97-98°, l'autre à 135°. Toutefois, les proportions de ces deux époxydes sont inégales, l'un étant prépondérant dans une des réactions, alors que c'est l'inverse dans l'autre. On peut en déduire immédiatement que les alcools éthyléniques liquides soumis à l'action de l'acide perbenzoïque étaient eux-mêmes constitués par un mélange en proportions inégales et inverses des deux diastéréoisomères théoriquement possibles.

En effet, si les deux réactions, envisagées plus haut, avaient conduit (1) l'une exclusivement au diastéréoisomère α et l'autre seulement au diastéréoisomère β , on ne voit pas comment l'oxydation perbenzoïque de l' α aurait pu conduire à un mélange de deux dérivés qui se trouveraient être exactement les mêmes, quoique en proportions inverses, que ceux fournis par l'oxydation perbenzoïque du dérivé β , dont on sait que la structure dans l'espace est toute différente de celle de l' α .

Nous devons considérer les deux époxydes cristallisés que nous avons isolés comme constituant deux diastéréoisomères α et β dérivant par oxydation perbenzoïque de deux alcools diastéréoisomères α et β formés dans l'action des organomagnésiens sur les cétones campholéniques. Chacune de ces réactions conduirait donc à un mélange de deux diastéréoisomères qui seraient ainsi formés en proportions inégales et inverses.

Ainsi dans l'action des dérivés organomagnésiens sur les dérivés à fonction cétonique, possédant un atome de carbone asymétrique séparé du carbonyle cétonique par un CH^2 , il y a formation des deux diastéréoisomères prévus par la théorie mais ceux-ci sont formés en quantités inégales. Il en est de même lorsqu'on intervertit l'ordre d'introduction des radi-

(1) Il en serait de même à fortiori, si l'on supposait que ces deux réactions avaient conduit l'une et l'autre au même diastéréoisomère, l' α ou le β .

caux, mais avec cette particularité que l'isomère qui est prépondérant dans un cas, devient accessoire dans l'autre.

Dans les lignes qui suivent, nous indiquerons quelques observations relatives à la préparation des alcools campholéniques étudiés dans ce chapitre.

Le nitrile campholénique droit qui nous a servi de matière première pour la préparation de ces alcools, a été obtenu à partir du camphre droit, d'après les indications de BEHAL (2), sans que cette préparation n'ait donné lieu à des remarques importantes. La transformation de ce nitrile en éthylcampholénylecétone par action de bromure d'éthylmagnésium et en phénylcampholénylecétone par action de bromure de phénylmagnésium a donné lieu, par contre, à plusieurs observations. Tandis que dans le cas de l'éthylcampholénylecétone la décomposition de la combinaison magnésienne ne présente aucune difficulté, dans le cas de la phénylcampholénylecétone, par contre, cette décomposition donne un produit solide blanc, peu soluble dans l'eau et dans les acides dilués, pratiquement insoluble dans l'éther, et qui n'est autre que le bromhydrate de cétimine. Nous ne sommes pas parvenu à purifier ce bromhydrate, ni par des recristallisations, ni en passant par la base qui est instable. Dans le cas de l'éthylcampholénylecétone, la cétimine n'a pu être isolée, ni par décomposition de la combinaison organomagnésienne à très basse température sur un mélange de glace et de chlorure d'ammonium, ni par décomposition de la combinaison magnésienne par un courant de gaz chlorhydrique sec. Cependant, dans la décomposition ordinaire sur de la glace pilée, l'odeur caractéristique de la cétone n'apparaît que lorsqu'on ajoute l'acide, ce qui semblerait indiquer l'existence de la cétimine.

L'action des organomagnésiens sur les cétones campholéniques a été conduite de la façon habituelle et a fourni normalement les alcools tertiaires correspondants. De même la transformation de ces alcools éthyléniques en époxydes se fait très régulièrement par action d'acide perbenzoïque, d'après

(2) BEHAL, Bul. Soc. chim. France (3) 13 (1895) 834.

la méthode de PRILESHAJEW (3), perfectionnée par Mlle JEANNE LEVY et M. R. LAGRAVE (4).

Nous indiquerons maintenant les détails des modes d'obtention des produits préparés dans cette série.

PREPARATION ET PROPRIETES DE L'ALCOOL



ET DE SON EPOXYDE

D'après la convention que nous avons convenu d'adopter plus haut, concernant la nomenclature de ces alcools, l'alcool désigné par la lettre α est celui dans la molécule duquel les radicaux éthyle et phényle ont été introduits dans l'ordre de leurs poids moléculaires croissants. Nous continuerons dans cette série à nous conformer à cette règle, quoique les produits obtenus par ces réactions ne soient pas les diastéréoisomères α et β purs, mais seulement des mélanges contenant l'un de ces diastéréoisomères en quantité prépondérante et contenant accessoirement l'autre diastéréoisomère.

La préparation du campholénylphényléthylcarbinol utilise comme matière première le nitrile campholénique. Nous décrivons successivement chacune des phases de cette préparation.

PRÉPARATION DU NITRILE CAMPHOLÉNIQUE ACTIF (droit).

— Comme nous l'avons dit ci-dessous, nous avons préparé ce nitrile d'après la méthode décrite par BEHAL (5). Dans un ballon en verre mince, muni d'un long tube servant de réfrigérant à reflux, on introduit 30-60 gr. de camphoroxime et on ajoute par très petites portions un poids égal de chlorure d'acétyle en agitant fortement et en refroidissant par de l'eau glacée. Dès que la dissolution est à peu près complète, on transvase dans un ballon plus grand où on réunit les liqueurs provenant de plusieurs opérations. Le tout est abandonné à température ordinaire jusqu'au lendemain. On verse alors le

(3) PRILESHAJEW, Ber. dtsch. chem. Ges. 42 (1909) 4819; Journ. Chim. Russe 42 (1910) 1387; 42 (1911) 609; 44 (1912) 613.

(4) Mlle JEANNE LEVY et M. R. LAGRAVE; Bul. Soc. chim. France (4) 37 (1925) 1597.

(5) BEHAL, Bull. Soc. Chim. France (3) 13 (1895), 834.

produit de réaction limpide sur de la glace pilée, ajoute un peu d'éther et décante. Le nitrile brut qui surnage est lavé par une solution diluée de soude, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Ce nitrile brut, séché sur du chlorure de calcium anhydre et distillé dans le vide sous 12 mm, fournit de 114-116°, 130 gr. de nitrile pur à partir de 245 gr. de camphoroxime, soit 60% du rendement théorique. Pour éliminer autant que possible le nitrile inactif, nous avons fractionné ce nitrile sous pression ordinaire et nous avons recueilli les fractions suivantes :

Têtes							
jusqu'à 223°	10 g	α	$\frac{13}{5780}$	$= +12.30^\circ$;	α	$\frac{13}{5461}$	$= +12.84^\circ$
223-224°	73 g	—	—	+ 6.55°;	—	—	+ 7.20°
224-225°	24 g	—	—	+ 6.40°;	—	—	+ 7.00°
225-228°	15 g	—	—	+ 6.13°;	—	—	+ 6.61°
Résidu	6 g						

Total : 128 gr. Donc perte : 2 gr.

PRÉPARATION DE L'ÉTHYLCAMPHOLÉNYLCÉTONE. — Nous avons préparé cette cétone en condensant le nitrile campholénique droit avec le bromure d'éthylmagnésium, préparé en faisant agir 8 gr. de magnésium et 36,8 gr. de bromure d'éthyle au sein de l'éther anhydre. Un titrage de la solution de Grignard indique un rendement de 95% (0,63 mol.). On ajoute lentement 25 gr. (0,17 mol.) de nitrile campholénique actif fraîchement distillé. La réaction est très vive. Après addition de tout le nitrile, on chauffe encore pendant une heure au bain-marie pour terminer la réaction. Le produit de la réaction est décomposé sur de la glace pilée, la magnésie dissoute dans de l'acide sulfurique dilué et l'éther décanté. La solution aqueuse est encore épuisée plusieurs fois à l'éther et les solutions éthérées réunies sont séchées sur du sulfate de soude anhydre et distillées. Le résidu est fractionné sous 14 mm de mercure et l'on recueille les fractions suivantes : têtes passant avant 103°, 2 gr.; 103-108°, 10 gr.; puis le thermomètre montant rapidement à 230°, il distille de 230-245° 5 gr. d'un liquide visqueux jaune. Dans le ballon, restent environ 3 gr. de résidu. Les têtes et les queues ne donnent pas de semicarba-

zone. La fraction intermédiaire, par contre, en donne très facilement. On obtient donc 10 gr. de cétone, soit 33% par rapport à la quantité théorique.

Cette cétone est un liquide jaune verdâtre, d'une odeur piquante très persistante, distillant bien sous 13 mm à 107°.

Sa densité à 0° est de : $D_4^0 = 0,9261$ et à 15° de : $D_4^{15} = 0,9124$.

Son pouvoir rotatoire mesuré à 17° est : $(\alpha)_{5780}^{17} = +21,91^\circ$ et $(\alpha)_{5461}^{17} = +24,47^\circ$.

Son indice de réfraction à 20° est : $n_D^{20} = 1,4680$. Sa réfraction moléculaire est : trouvé ($D_4^{20} = 0,9078$ par extrapolation) 92,9; calculé pour $C^{12}H^{20}O$, une double liaison : 91,89.

Sa tension superficielle à 19° est de 32,6 dynes par cm^2 .

Traitée par une solution hydroalcoolique de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude, cette cétone donne facilement naissance à une semicarbazone. Celle-ci, recristallisée jusqu'à constance du point de fusion, par refroidissement de sa solution dans de l'alcool chaud, puis dans du benzène également par refroidissement d'une solution saturée à chaud, est fusible à 162° au bain d'acide sulfurique.

DOSAGE D'AZOTE de la semicarbazone (Dumas). — Substance pesée : 0.1164 gr.; N = 1.78 cm^3 ; H = 763 mm; t = 17°; 1 cm^3 = 1.159 mg; N% = 17.77. Calculé pour $C^{13}H^{23}ON^3$: N% = 17.72.

Nous avons également isolé l'oxime de cette cétone : quelques grammes de cette cétone sont traités par un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine en solution alcaline, à laquelle on a ajouté quelques gouttes d'alcool. La cétone se dissout peu à peu et après quelques jours on sature la solution devenue limpide par du gaz carbonique. On dilue et décante l'huile qui se sépare. La solution aqueuse est encore épuisée à l'éther. L'huile et les solutions éthérées sont réunies et séchées sur du sulfate de soude anhydre. L'éther est alors évaporé et le résidu liquide est distillé sous 14 mm sans décomposition à 145° à point fixe. C'est l'oxime de l'éthylcampholénycétone qui se présente sous forme d'huile jaunâtre épaisse.

DOSAGE D'AZOTE (Micro-Kjeldahl). — Substance pesée : 0.0415 g; substance dosée : 0.0083 gr.; N = 0.623 mg.; trouvé : N% = 7.51. Calculé pour $C^{12}H^{21}ON$: N% = 7.18.

PRÉPARATION DU CAMPHOLÉNYLPHÉNYLÉTHYLCARBINOL α

— Nous avons préparé ce carbinol par action sur l'éthylcampholénylecétone d'une solution étherée de bromure de phénylmagnésium. A une solution étherée de une demi molécule de réactif de Grignard, on ajoute lentement 45 gr. d'éthylcampholénylecétone (0.25 mol.). On chauffe alors pendant 3-4 heures au bain-marie jusqu'à disparition complète de l'odeur de la cétone. Entre temps, le complexe magnésien précipite sous forme d'une masse cristalline blanche. Après refroidissement, on décompose sur la glace pilée, mélangée à du chlorure d'ammonium pour éviter l'emploi d'un réactif acide pouvant déshydrater l'alcool tertiaire cherché. L'éther est décanté et la solution aqueuse épuisée plusieurs fois à l'éther. Les solutions étherées sont réunies et évaporées. Il reste un liquide brun, contenant l'alcool et du diphényle provenant de la déviation anormale de la réaction de Grignard. Pour éliminer ce diphényle, le tout est entraîné à la vapeur d'eau jusqu'à ce qu'il ne passe plus de diphényle. La partie non entraînable est isolée par épuisement à l'éther; cette solution étherée est séchée sur du sulfate de soude anhydre et évaporée. Le résidu est distillé sous 3 mm, on recueille une fraction passant de 145-148° (44,5 gr.) qui, redistillée sous 4 mm, passe alors à 148-150°. On obtient ainsi 38 gr. d'un liquide légèrement jaune verdâtre et assez visqueux. Rendement environ 60% du rendement théorique.

La densité de ce carbinol est à 0° de : $D_4^0 = 0.9950$ et à 15° de : $D_4^{15} = 0.9843$.

Son pouvoir rotatoire est à 15° de : $(\alpha)_{5780}^{15} = -12.50^\circ$ et $(\alpha)_{5461}^{15} = -15.04^\circ$.

L'indice de réfraction est à 17° de : $n_D^{17} = 1.5267$; la réfraction moléculaire est : trouvé ($D_4^{17} = 0.9829$ par extrapolation) 137,5; calculé pour $C^{18}H^{20}O$, une double liaison : 128.27. Il y a donc exaltation optique.

A 19° la tension superficielle de ce carbinol est de 36.4 dynes par cm^2 .

ANALYSE. — Substance pesée : 0.2841 gr.; $CO_2 = 0.8670$ gr.; $H_2O = 0.2586$; trouvé : C% = 83.23; H% = 10.11. Calculé pour $C^{18}H^{20}O$: C% = 83.27; H% = 10.08.

PRÉPARATION DE L'ÉPOXYDE DU CAMPHOLÉNYLPHÉNYL-ÉTHYLCARBINOL α . — Nous avons préparé l'époxycampholénylphényléthylcarbinol en traitant le campholénylphényléthylcarbinol par une solution chloroformique d'acide perbenzoïque. A une solution de 9 gr. d'acide perbenzoïque dans 204 cm³ de chloroforme, susceptible de fournir 1.05 gr. d'oxygène actif, on ajoute 6 gr. de carbinol dilué par un peu de chloroforme. On suit la fixation d'oxygène en titrant l'excès d'acide perbenzoïque sur une partie aliquote de la solution chloroformique. Quand cet excès devient invariable, on lave la solution chloroformique avec une solution diluée de carbonate de soude, puis avec de l'eau. On sèche ensuite sur du sulfate de soude anhydre. La solution anhydre est évaporée dans le vide, à une température aussi basse que possible. On constate néanmoins que des quantités notables d'époxyde sont entraînées par les vapeurs de chloroforme. Le résidu cristallise bientôt. Recristallisé deux fois dans de l'alcool dilué chaud, il fond alors à 92-93°. On obtient ainsi 38 gr. d'époxyde. Le rendement de l'oxydation est donc de 60% environ.

Le pouvoir rotatoire de l'époxyde ainsi purifié est pratiquement nul.

ANALYSE. — Substance pesée : 0.1734 gr.; CO²=0.5057 gr.; H²O=0.1480 gr.; trouvé : C%=79.58 gr.; H%=9.48. Calculé pour C¹⁸H²⁶O² : C%=78.83; H% = 9.49.

Nous avons pu séparer de cet époxyde brut deux isomères à l'état pur. L'époxyde est dissous dans le moins possible de benzène ou, mieux encore, de xylène. Pour activer la dissolution, on peut chauffer un peu. Cette solution est placée dans une fiole d'Erlenmeyer dont le volume est de dix fois environ celui de la solution. Le récipient est fermé par un tampon de coton pour ralentir l'évaporation et par suite aussi la cristallisation. Lorsque des cristaux se sont déposés, ce qui demande toujours quelques jours, très souvent même plus d'une semaine, on décante la solution dans une autre fiole d'Erlenmeyer. Les cristaux bien égouttés sont lavés avec quelques gouttes d'éther de pétrole. On constate en général que les cristaux fins qui ont été entraînés le long des parois jusqu'en haut du récipient, possèdent un point de fusion inférieur à celui des cristaux restés sur le fond.

On isole ces deux sortes de cristaux en réunissant ceux qui possèdent le même point de fusion. On continue la séparation en opérant de la même manière sur la solution décantée qui donne encore plusieurs dépôts de cristaux. Les cristaux les moins solubles sont ceux de l'époxyde fusible à 133.5-134°. Puis cristallise un mélange des deux époxydes fusibles à 92-93°, ne donnant pas d'abaissement avec l'époxyde fusible à 134°. Le deuxième isomère ne cristallise à l'état pur que tout à la fin. En général, il est encore mélangé à un peu de résines dont il ne se sépare que lentement à l'état cristallin. Ces cristaux sont lavés par un mélange d'éther de pétrole et de benzène pour les débarrasser des résines. Ils sont encore une fois recristallisés par évaporation de leur solution benzénique et sont alors fusibles à 97-98° et constituent le deuxième isomère de l'époxyde à l'état pur.

Les deux isomères que nous avons isolés possèdent les pouvoirs rotatoires suivants :

Epoxyde 133.5-134° (α) $_{5780}^{13} = + 17.90^\circ$, (α) $_{5461}^{13} = + 18.41$ (0.4350 gr. de substance dissoute dans 20 cm³ de benzène).

Epoxyde 97-98° (α) $_{5780}^{18} = -38.62^\circ$; (α) $_{5461}^{18} = -45.03^\circ$ (0.4396 gr. de substance dissoute dans 20 cm³ de benzène).

PREPARATION ET PROPRIETES DE L'ALCOOL



ET DE SON EPOXYDE

De même que pour son isomère, nous avons utilisé comme matière première de la préparation de ce carbinol, le nitrile campholénique droit, sur lequel nous ne reviendrons plus. Nous dirons seulement quelques mots de l'autre intermédiaire de sa préparation, la phénylcampholényletône.

PRÉPARATION DE LA PHÉNYLCAMPHOLÉNYLETÔNE. —

Nous avons préparé cette cétone par action de bromure de phénylmagnésium sur le nitrile campholénique. 24 gr. de magnésium sont recouverts de 500 cm³ d'éther anhydre. On ajoute lentement 157 gr. de bromobenzène. Le rendement en réactif organomagnésien est en moyenne de 60%. A cette solution étherée on ajoute par petites portions 70 gr. de nitrile

campholénique actif (1 mol. pour environ 1.25 mol. de réactif de GRIGNARD), préparé de la manière décrite ci-dessus; on chauffe légèrement pour amorcer la réaction. Après addition complète du nitrile, on chauffe encore pendant deux heures au bain-marie et laisse refroidir. La solution étherée est alors décomposée sur de la glace pilée et la partie aqueuse acidifiée par de l'acide sulfurique dilué. Il se forme un précipité cristallin de bromhydrate de cétimine correspondant à la phénylcamppholénylecétone. L'éther est décanté et évaporé. Le résidu est ajouté à la partie aqueuse et le tout est entraîné à la vapeur d'eau pour éliminer le diphényle qui s'est formé dans la préparation du bromure de phénylmagnésium et pour hydrolyser le bromhydrate de cétimine avec formation de bromure d'ammonium et de la cétone cherchée. Cette dernière qui n'est pas entraînable à la vapeur d'eau est isolée par épuisement à l'éther. Les solutions étherées sont réunies, séchées sur du sulfate de soude et évaporées. Le résidu est distillé sous 16 mm. On recueille la fraction 173-178°. Après une nouvelle distillation sous 17 mm, on recueille 73 gr. de cétone passant à point fixe à 180° ou, sous 13 mm, à 172° (rendement 68% de la théorie). Cette cétone se présente sous forme d'un liquide jaunâtre un peu visqueux, de densité : $D_4^0 = 1.0145$ et $D_4^{15} = 1.0054$. Son pouvoir rotatoire est de : $(\alpha)_{5780}^{16} : + 33.06^\circ$ et $(\alpha)_{5461}^{16} : + 37.33^\circ$.

A 18° son indice de réfraction est de : $n_D^{18} = 1.5354$. Sa réfraction moléculaire est : trouvé ($D_4^{18} = 1.0036$ par extrapolation) 118.0; calculé pour $C^{16}H^{20}O$, une double liaison : 110,73. Cette cétone présente également le phénomène de l'exaltation optique.

La tension superficielle de cette cétone est à 19° de 38 dynes par cm^2 .

ANALYSE.—Substance pesée: 0.2497 gr.; $CO_2 = 0.7749$ gr.; $H_2O = 0.2024$ gr; trouvé : C% = 84.64; H% = 9.01. Calculé pour $C^{16}H^{20}O$: C% = 84.21; H% = 8.77.

Traitée par du chlorhydrate de semicarbazide et de l'acétate de soude en solution hydroalcoolique, la phénylcamppholénylecétone donne facilement naissance à une semicarbazone qui, recristallisée par refroidissement de sa solution dans de

l'alcool chaud, est fusible à 167° au bain d'acide sulfurique.

DOSAGE D'AZOTE (Dumas). — Substance pesée : 0.1330 gr.; N = 17.2 cm³; H = 762 mm; t : 16°; 1 cm³ = 1.163 mg; trouvé : N% = 15.04. Calculé pour C¹⁷H²⁸ON³; N% = 14.73.

Un autre dérivé caractéristique de la cétone est son époxyde que nous avons préparé par oxydation au moyen d'acide perbenzoïque. 3 gr. de cétone sont traités par 40 cm³ d'une solution d'acide perbenzoïque dans du chloroforme, susceptible de donner 0.25 gr. d'oxygène actif. On suit la diminution d'acide perbenzoïque par des titrages. Quand la quantité d'acide perbenzoïque en excès cesse de varier, on lave la solution chloroformique par une solution diluée de soude, puis par de l'eau. Par évaporation de la solution chloroformique, il reste une masse solide qui, recristallisée par refroidissement de sa solution dans de l'alcool à 95% bouillant, constitue l'époxyde se présentant sous forme de cristaux blancs fusibles à 64-65°.

Cet époxyde possède un pouvoir rotatoire de : $(\alpha)_{5780}^{19} = +27.76^\circ$, $(\alpha)_{5461}^{19} = +31.00^\circ$, (0.7750 gr. de substance dissoute dans 20 cm³ de benzène).

PRÉPARATION DU CAMPHOLÉNYLPHÉNYLÉTHYLCARBINOL β . — Ce carbinol s'obtient en faisant agir le bromure d'éthylmagnésium sur la phénylcampholénylecétone. 60 gr. de cette cétone sont ajoutés à une solution étherée anhydre de bromure d'éthylmagnésium en excès de 20% environ. La réaction est très vive. Après addition de toute la cétone, on chauffe encore pendant une heure au bain-marie. Le lendemain tout est pris en masse. On dilue par de l'éther et décompose sur de la glace pilée, mélangée à du chlorure d'ammonium. On épuise plusieurs fois la solution aqueuse à l'éther, sèche la solution étherée sur du sulfate de soude anhydre et évapore l'éther. Le résidu est distillé sous 3 mm et on recueille la fraction 142-147°. Cette portion est fractionnée une deuxième fois. L'alcool pur distille sous 3 mm à 146-147°. C'est un liquide légèrement jaunâtre et très visqueux, de densité à 0° de : $D_4^0 = 1.001$ et à 15° de : $D_4^{15} = 0.9887$.

Son pouvoir rotatoire est à 17° $(\alpha)_{5780}^{17} = -14.20^\circ$, et $(\alpha)_{5461}^{17} = -16.74^\circ$.

Il possède à 17° un indice de réfraction de : $n_D^{17} = 1.5364$. Sa réfraction moléculaire est : $(D_4^{17} = 0.9871$ par extrapo-

lation) = 137.7; calculé pour $C^{18}H^{26}O$, une double liaison : 128.27. Il y a donc une forte exaltation du même ordre de grandeur que celle du carbinol α .

A 19° la tension superficielle du carbinol β est de 36.4 dynes par cm^2 .

PRÉPARATION DE L'ÉPOXYDE DU CAMPHOLÉNYLPHÉNYLÉTHYL-CARBINOL β . — Nous avons obtenu l'époxyde de ce carbinol par action d'acide perbenzoïque en solution chloroformique. On dissout le carbinol dans un peu de chloroforme et ajoute une solution chloroformique d'acide perbenzoïque double de la quantité théoriquement nécessaire. Quand l'oxydation est terminée, ce que l'on constate à l'invariabilité de l'excès d'acide perbenzoïque, on lave la solution chloroformique par une solution de carbonate de soude à 10%, puis par de l'eau. La solution chloroformique est séchée sur du sulfate de soude anhydre et évaporée dans le vide, à température aussi basse que possible pour éviter l'entraînement de l'époxyde par la vapeur de chloroforme. L'époxyde brut, recristallisé une fois par refroidissement de sa solution alcoolique chaude, est fusible à 128-129°.

ANALYSE. — Substance pesée : 0.1832 gr.; $CO_2=0.5268$ gr.; $H_2O=0.1626$; trouvé : C% = 78.43; H% = 9.86. Calculé pour $C^{18}H^{26}O_2$: C% = 78.83; H% = 9.49.

Comme l'époxyde du carbinol α , cet époxyde a été soumis à un grand nombre de cristallisations fractionnées. Nous avons employé la même technique que pour son homologue. Les solutions benzéniques ou xyléniques, évaporées lentement dans des fioles d'Erlenmeyer, bouchées par des tampons de coton, ont d'abord déposé des cristaux fusibles à 133°.5-134°. Ces cristaux ne donnent pas d'abaissement du point de fusion si on les mélange à l'époxyde fusible à 133,5-134°, retiré de l'époxyde brut du carbinol α . Ils possèdent un pouvoir rotatoire de : $(\alpha)_{5780}^{17} = +17.55^\circ$ et $(\alpha)_{5461}^{17} = +18.35^\circ$. La forme la plus soluble est fusible à 97-98° et possède un pouvoir rotatoire de $(\alpha)_{5780}^{17} = -38.57^\circ$ et $(\alpha)_{5461}^{17} = 44.89^\circ$. Elle n'abaisse pas non plus le point de fusion de l'époxyde fusible à 97-98° retiré de l'époxyde brut du carbinol α .

TROISIEME PARTIE

DÉSAMINATION DE QUELQUES AMINOALCOOLS



L'étude des aptitudes migratrices comparées du radical phényle et des radicaux aryles a déjà fait l'objet de nombreux travaux dans lesquels on a eu recours à des réactions transpositrices très diverses. Il résulte de cette étude que, dans la plupart des cas, les aptitudes migratrices du radical phényle sont inférieures à celles des autres radicaux, tolyle, anisyle et α -naphtyle et que, d'une façon générale, les aptitudes migratrices vont de pair avec les capacités affinitaires. Cette règle semble cependant présenter certaines exceptions qui ont été signalées, soit dans le cas de la déshydratation de la p-tolylhydrobenzoïne (1), soit dans la désamination de quelques amines de formule générale $\text{C}^6\text{H}^5(\text{Ar}) \propto \text{CH}.\text{CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$ ou de quelques aminoalcools de formule



dans ces cas, en effet, on a pu constater, contrairement aux conclusions ci-dessus, que le phényle émigre de préférence aux radicaux tolyle, anisyle et α -naphtyle.

Il était donc intéressant d'étudier l'action désaminante de l'acide nitreux naissant sur les aminoalcools que nous venions de préparer. C'est ce que nous avons effectué avec le phényl-tolylaminopropanol α , dans le but de comparer dans ces conditions les aptitudes migratrices des radicaux tolyle et anisyle à celle du radical phényle.

(1) Mc KENZIE et WILLS, Chem. Soc., 127 (1925) 283.

(2) SEIZO KANAO et YAGUCHI, Journ. of Pharm. Soc. Japon, 48 (1928) 358.
Mlle Jeanne LEVY, M. GALLAIS et Mlle D. ABRAGAM, Bull. Soc. Chim.
Fr. 43, (1928) 868.

DESAMINATION DU PHENYL-1-p-TOLYL-1-
AMINO-2-PROPANOL-1
ET IDENTIFICATION DU PRODUIT DE DESAMINATION
AINSI OBTENU

DÉSAMINATION. — Une solution d'environ d'environ 1 gr. d'aminoolcool dans 10 cm³ d'acide acétique glacial est refroidie par de l'eau glacée et additionnée lentement d'une solution de nitrite de soude à 10%. Il se dégage de l'azote et la solution mousse beaucoup. On arrête l'addition dès que l'on constate par la coloration du papier iodamidonné un excès d'acide nitreux. On laisse reposer jusqu'au lendemain. Le produit de réaction est alors précipité par addition d'eau et épuisé à l'éther. Les solutions éthérées sont réunies et lavées par une solution saturée de carbonate de soude jusqu'à réaction alcaline des eaux de lavage. Les eaux se colorent en jaune à partir de ce moment. Puis on lave avec de l'eau jusqu'à neutralité. La solution éthérée est séchée sur du sulfate de soude anhydre et évaporée. Le résidu, pâteux, n'a pu être amené à l'état cristallin. Nous l'avons alors traité par une solution hydroalcoolique de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude. On abandonne le tout pendant 24 heures, on ajoute alors de l'eau et la semicarbazone précipite sous forme d'une masse jaunâtre. Recristallisée deux fois par refroidissement de sa solution alcoolique chaude, elle est fusible à 146° au bain d'acide sulfurique.

PRÉPARATION DE LA TOLYLBENZYLACÉTONE. — Cette cétone a été préparée d'après les indications de MANN (5), légèrement modifiées, pour servir de matière première à la préparation de la tolyl-1-phényl-2-propanone-1, la semicarbazone de cette dernière devant être comparée à celle du produit de désamination obtenu ci-dessus. On traite à chaud 136 gr. d'acide phénylacétique par 125 gr. de chlorure de thionyle (excès de 5%). Quand le dégagement gazeux a cessé, on laisse refroidir, ajoute environ 250 cm³ de toluène sec, et, par petites portions, 135 gr. de chlorure d'aluminium pulvérisé. Après

(5) MANN, Ber. dtsch. chem. Ges., 14 (1881) 1646.

addition de tout le chlorure d'aluminium, on chauffe encore pendant deux heures au bain-marie. On laisse refroidir et décompose le complexe formé sur de la glace pilée. De petites quantités d'alumine qui ont précipité sont dissoutes par addition d'un peu d'acide chlorhydrique. Il reste un précipité insoluble aussi bien dans la solution aqueuse acide que dans le toluène. On l'essore et on le lave à fond par de l'eau. C'est de la tolylbenzylcétone. La solution toluénique est décantée, lavée à neutralité, séchée et évaporée. Elle donne une nouvelle portion de cétone qui est recristallisée en même temps que la première portion par refroidissement de la solution alcoolique chaude. La tolylbenzylcétone se présente alors sous forme d'un produit cristallisé blanc, fusible à 109° au bain d'acide.

PRÉPARATION DE LA P-TOLYL-1-PHÉNYL-2-PROPANONE-1. — 10 gr. de tolylbenzylcétone sont dissous dans 100 cm^3 de benzène anhydre. On ajoute 2,5 gr. d'amidure de sodium en poudre et chauffe à ébullition jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'ammoniac. Il se forme un précipité. Après refroidissement, on ajoute 7 gr. d'iodure de méthyle et laisse reposer une heure. Puis on chauffe une heure au bain-marie. Après refroidissement, on verse sur de la glace et on épuise les eaux alcalines à l'éther. Les éthers séchés sont distillés. Le résidu huileux cristallise dans de l'éther de pétrole, dans lequel il est d'ailleurs assez soluble, même à froid. Après plusieurs cristallisations, on isole une substance fusible à 43° au bain d'acide sulfurique. Elle est constituée par la tolyl-1-phényl-2-propanone-1. Traitée par une solution hydroalcoolique de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude, elle donne une semicarbazone qui, après recristallisation dans de l'alcool chaud, est fusible à 148° au bain d'acide. Cette semicarbazone est identique à celle préparée à partir du produit de désamination du phényl-1-p-tolyl-1-amino-2-propanol-1. Le mélange de ces deux semicarbazones conserve le point de fusion de la semicarbazone de la p-tolylbenzylcétone pure.

DESAMINATION DU PHENYL-1-ANISYL-1-AMINO-2-
PROPANOL-1 α
ET IDENTIFICATION DU PRODUIT DE DESAMINATION
AINSI OBTENU

DÉSAMINATION. — 9,7 gr. de chlorhydrate de cet amino-alcool sont traités par un excès d'ammoniaque pour en libérer la base que l'on dissout dans de l'éther. La solution éthérée évaporée laisse un résidu que l'on reprend par 70 cm³ d'acide acétique glacial. Cette solution acétique est placée dans un bécher, refroidi extérieurement par de l'eau. On ajoute goutte à goutte, à l'aide d'une pipette, une solution de nitrite de soude à 10%. Il se produit un fort dégagement d'azote. De temps en temps, on contrôle la marche de l'opération par des touches sur du papier iodamidonné. On s'arrête lorsque le papier se colore en bleu, ce qui indique la présence d'un excès d'acide nitreux, donc le terme de la réaction de désamination. On a alors utilisé environ 2,5 cm³ de la solution de nitrite. Entre temps, la solution acétique s'est troublée. On laisse reposer pendant quelques heures, puis on verse dans de l'eau. Il précipite une huile jaune que l'on isole par épuisement à l'éther. La solution éthérée est lavée par un peu de soude, puis séchée sur du sulfate de soude anhydre et évaporée. Il reste une masse solide jaune qui est dissoute dans très peu de benzène et refroidie dans un mélange réfrigérant. On ajoute alors lentement de l'éther de pétrole qui provoque la précipitation d'une huile jaune. A partir d'un certain moment, il précipite un produit cristallin blanc. On transvase la solution benzénique dans un autre vase et continue à ajouter de l'éther de pétrole, jusqu'à la fin de la précipitation. Le produit solide est essoré et les eaux-mères sont évaporées. Le résidu est soumis une deuxième fois au même traitement et donne encore une petite quantité de produit cristallisé. Le produit blanc est recristallisé deux fois dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole. On obtient ainsi des cristaux blancs, fusibles à 55° au bain d'acide sulfurique. Traité par du chlorhydrate de semicarbazide et de l'acétate

de soude en solution hydroalcoolique, ce produit ne donne qu'une huile impossible à transformer en un produit cristallisé. Elle ne peut donc pas servir à l'identification du produit de désamination.

ANALYSE. — Substance pesée : 0,1872 gr.; $\text{CO}_2=1,4876$ gr.; $\text{H}_2\text{O}=0,1230$ gr.; trouvé : $\text{C}\%=79,46$; $\text{H}\%=6,57$. Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{16}\text{O}_2$; $\text{C}\%=80,00$; $\text{H}\% = 6,66$.

PRÉPARATION DE L'ANISYLBENZYLCÉTONE. — Cette cétone a été préparée d'après les indications de E. NEY (6), en vue de la préparation de l'anisylphénylpropanone qui elle-même devait servir à l'identification du produit de désamination de l'anisylphénylaminopropanol.

136 gr. d'acide phénylacétique sont traités à chaud par 125 gr. de chlorure de thionyle (excès de 5%) jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On laisse refroidir, ajoute environ 250 cm^3 d'éther de pétrole, 108 gr. d'anisol et, par petites portions, 135 gr. de chlorure d'aluminium pulvérisé. Après addition de tout le chlorure d'aluminium, on chauffe encore pendant 2 heures environ au bain-marie, laisse refroidir et décompose sur de la glace pilée. De petites quantités d'alumine précipitée sont dissoutes par addition d'un peu d'acide chlorhydrique. La cétone est isolée par des épuisements à l'éther de pétrole, séchage de ces solutions sur du sulfate de soude et distillation de l'éther de pétrole. Après recristallisation dans de l'alcool bouillant, cette cétone est fusible à 77° .

PRÉPARATION DE L'ANISYL-1-PHÉNYL-2-PROPANONE-1. — Cette cétone a été préparée en vue de la comparer au produit de désamination décrit ci-dessus. Elle avait déjà été obtenue par E. NEY par méthylation de l'anisylbenzylcétone, mais cet auteur l'a décrite comme un liquide distillant à 330° . Nous avons suivi pour sa préparation une méthode analogue, en remplaçant seulement l'éthylate de soude, employé par cet auteur, par de l'amidure de sodium.

Dans un ballon fermé par un tube à chlorure de calcium, on recouvre 4 gr. d'amidure de sodium finement pulvérisé par 25 cm^3 de benzène anhydre. Puis on ajoute par petites por-

(6) E. NEY, Ber. dtsch. chem. Ges, 21 (1888) 2445.

tions 10 gr. d'anisylbenzylcétone dissous dans 45 cm³ de benzène anhydre. On chauffe à l'ébullition au bain-marie pendant une heure à une heure et demie, laisse refroidir un peu et ajoute goutte à goutte 6,3 gr. d'iodure de méthyle dilués dans 5 cm³ de benzène. Après addition de tout l'iodure, on chauffe pendant une heure encore et décompose sur de la glace pilée. Le benzène est décanté et la solution aqueuse est épuisée au benzène. Les solutions benzéniques réunies, lavées et séchées, sont évaporées. Le résidu huileux, abandonné dans le vide, ne tarde pas à se solidifier. On le reprend par très peu de benzène et verse cette solution benzénique dans de l'éther de pétrole refroidi à —20°. Il précipite un produit blanc fusible à 55°. Une solution de ce produit dans de l'alcool à 95% abandonnée à basse température (vers —20°) dépose à la longue de très gros cristaux un peu jaunes, fusibles à 80°. Recristallisés dans de l'éther de pétrole, ils se transforment de nouveau dans la forme fusible à 55°.

ANALYSE DE LA FORME FUSIBLE A 55°.—Substance pesée : 0,2096 gr.; CO₂ = 1,6740 gr.; H₂O = 0,1390 gr.; trouvé C% = 79,86; H% = 6,63. Calculé pour C¹⁶H¹⁶O² : C% = 80,00; H% = 6,66.

Cette cétone est identique à celle obtenue par désamination du phényl-1-anisyl-1-amino-2-propanol-1. Le mélange des deux produits fond en effet à 55°.

CONCLUSIONS EXPÉRIMENTALES

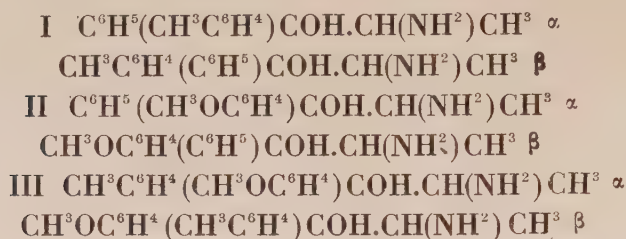
I. — Obtention de quelques paires d'aminoalcools diastéréoisomères de formule $\text{Ar}(\text{Ar}')\text{COH}.\text{CH}(\text{NH}^2)\text{CH}^3$

1°) L'action des halogénures d'arylmagnésium, ArMgX, sur les aminocétones Ar'CO.CH(NH²)CH³ fournit exclusivement l'un des deux diastéréoisomères possibles

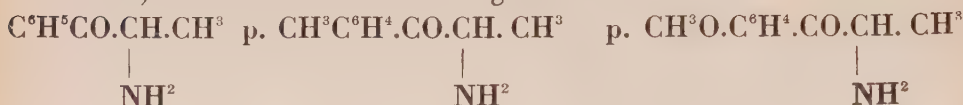


L'autre diastéréoisomère Ar'(Ar)COH.CH(NH²)CH³ s'obtient lui-même d'une manière exclusive en faisant agir inversement Ar'MgX sur l'aminocétone ArCO.CH(NH²)CH³.

2°) On a pu de cette façon, à partir des trois aminocétones racémiques formulées en (3), obtenir les trois paires de diastéréoisomères racémiques ci-après :



3°) Les trois aminocétones génératrices



ont été obtenues par réduction des isonitrosocétones correspondantes $\text{Ar.CO.CH}(\text{NOH})\text{CH}^3$.

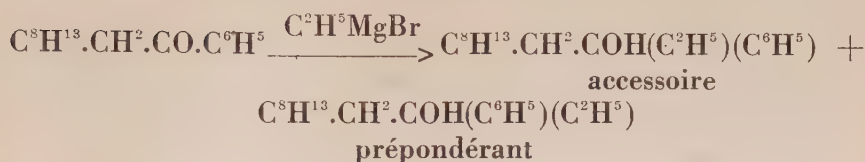
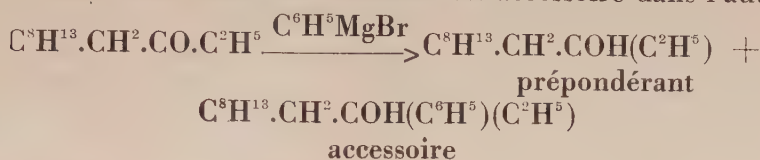
II.— Obtention de deux alcools diastéréoisomères de la série campholénique

1°) Sous l'action des dérivés organomagnésiens RMgX , le nitrile campholénique droit est transformé en cétones correspondantes dans lesquelles le carbone asymétrique du noyau pentagonal est séparé du groupe CO par un CH^2 . Deux cétones ont été ainsi préparées dans lesquelles R est un éthyle ou un phényle



2°) Ces deux cétones ont été soumises respectivement à l'action des organomagnésiens $\text{C}^6\text{H}^5\text{MgBr}$ et $\text{C}^2\text{H}^5\text{MgBr}$, de façon à obtenir avec l'une et avec l'autre le même alcool tertiaire $\text{C}^8\text{H}^{13}.\text{CH}^2.\text{COH}(\text{C}^6\text{H}^5)(\text{C}^2\text{H}^5)$, soit sous l'une des deux formes diastéréoisomères possibles, soit simultanément sous les deux formes. Il a été constaté que chacune des cétones conduit à un mélange en proportions inégales des deux diastéréo-

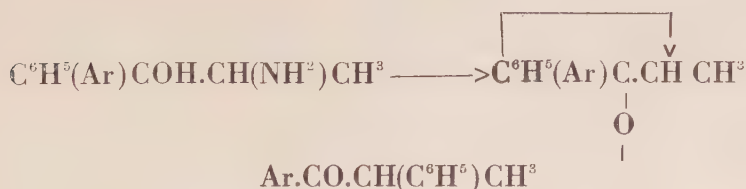
isomères, mais ces proportions sont inverses; l'isomère prépondérant dans l'une des réactions est accessoire dans l'autre.



3°) Comme les deux diastéréoisomères ci-dessus sont liquides, on les a soumis à l'oxydation perbenzoïque et celle-ci conduit à un mélange des oxydoalcools correspondants qui sont solides et qui ont pu être séparés par cristallisation et identifiés par leur point de fusion et leur pouvoir rotatoire.

III. - Désamination de quelques aminoalcools de formule Ar (C⁶H⁵) COH CH (CH³)NH²

1°) Deux des aminoalcools diastéréoisomères ci-dessus décrits, le phényltolylaminopropanol α et le phénylanisylaminopropanol α, ont été soumis à l'action désaminante de l'acide nitreux naissant. Dans ces conditions, on observe pour chacun des aminoalcools la formation d'un produit cétonique unique résultant d'une transposition semipinacologique avec migration exclusive du radical phényle



2°) La caractérisation de deux cétones ainsi obtenues a pu être faite par comparaison directe avec des produits préparés par des réactions non transpositrices.

CONCLUSIONS THÉORIQUES

I. — Formation exclusive ou simultanée des diastéréoisomères par action des organomagnésiens sur les composés cétoniques possédant un carbone asymétrique. Influence de la position de ce carbone par rapport au carbonyle cétonique.

1°) Dans l'action des dérivés organomagnésiens $\text{Ar}'\text{MgX}$ sur les aminocétone $\text{ArCO}.\text{CH}(\text{NH}^2).\text{CH}^3$, dans lesquelles le carbone asymétrique est voisin du carbonyle cétonique, il y a formation exclusive de l'un des aminoalcools diastéréoisomères.

2°) Dans l'action des dérivés organomagnésiens $\text{R}'\text{MgX}$ sur les cétones campholéniques $\text{C}^8\text{H}^{13}.\text{CH}^2.\text{COR}$, dans lesquelles le carbonyle cétonique est séparé du carbone asymétrique par un CH^2 , il y a formation simultanée et en proportions inégales de deux diastéréoisomères possibles.

3°) Il s'ensuit que l'influence dissymétrique exercée par un carbone asymétrique sur la réactivité de l'oxygène d'un carbonyle cétonique plus ou moins voisin, est variable suivant leur proximité ou leur éloignement. Lorsqu'il y a voisinage immédiat une seule liaison de l'oxygène cétonique est rompue et l'on obtient un unique diastéréoisomère (voir 1°) ; lorsqu'au contraire, le carbone asymétrique et le carbonyle sont séparés par au moins un atome de carbone, les deux liaisons de l'oxygène se rompent inégalement et l'on obtient un mélange en proportions inégales de deux diastéréoisomères (voir 2°).

II. - Transposition semipinacolique dans la désamination de quelques aminoalcools. Aptitudes migratrices comparées du phényle et des radicaux p-tolyl et anisyle.

1°) La désamination des aminoalcools donne lieu à une $\text{Ar}(\text{Ar}')\text{COH}.\text{CH}(\text{NH}^2).\text{CH}^3$ transposition semipinacolique avec migration exclusive de l'un des deux radicaux Ar et Ar' .

2° L'aptitude migratrice du phényle l'emporte dans ces deux transpositions moléculaires sur celles du p-tolyle et de l'anisyle.

DEUXIEME THESE



Propositions données par la Faculté

APPLICATION DES RAYONS X A L'ÉTUDE DES STRUCTURES MICELLAIRES

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 28 Mai 1932,
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
C. MAURAIN.

VU, ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

